

Synthese von Chinoxalinen mit UV-absorbierenden Eigenschaften

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktor Ingenieurs
(Dr. Ing.)

genehmigte
Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Ingenieur Volker Scholz
aus Linsengericht

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Neunhoefffer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H.-J. Lindner
Tag der Einreichung:	24.05.2002
Tag der mündlichen Prüfung:	01.07.2002

Darmstadt 2002

D 17

Für meine Familie

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 1998 bis Oktober 2001 auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Hans Neunhoeffler am Institut für Organische Chemie des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Darmstadt durchgeführt.

Dank

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hans Neunhoeffler für die interessante Aufgabenstellung, zahlreiche wertvolle wissenschaftliche Anregungen und die stete Diskussionsbereitschaft.

Herrn Dr. Hansjürgen Driller möchte ich für die finanzielle Unterstützung durch die Merck KGaA danken. Herrn Dr. Frank Pflücker, Herrn Dr. Michael Schwarz und Herrn Dr. Michael Kirschbaum danke ich für die gute Zusammenarbeit und die zahlreichen anregenden Gespräche und Diskussionen. Bei Frau Gabriele Witte möchte ich mich für die Anfertigung der UV-Spektren bedanken.

Herrn Prof. Dr. Hans-Jörg Lindner sei für die Unterstützung bei den Berechnungen der UV-Absorptionen mit dem Programm PIMM91 herzlich gedankt, ferner Herrn Holger Kalkhof für die tatkräftige Unterstützung am Rechner. Für die Hilfsbereitschaft und die vielen wissenschaftlich anregenden Gespräche danke ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Neunhoeffler. Herrn Oliver Ludwik sei für sein Engagement während der Hauptvertiefung, Frau Saskia Lang für ihr Engagement im Rahmen des Organisch-Chemischen Fortgeschrittenen Praktikums herzlich gedankt. Den Mitarbeitern der Abteilung NMR-Spektroskopie der TU Darmstadt, namentlich Karin Jungk, Karl Runzheimer und Dr. Sigmar Braun, gebührt ebenso mein Dank. Herrn Prof. Dr. Johannes Veith und Herrn Matthias Fischer sowie Frau Anette Büttgen danke ich für die Erstellung der Massenspektren.

Schließlich danke ich meiner Familie für die Unterstützung und Hilfestellungen während meines Studiums. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	1
1.1	Ursachen und Wirkungen erhöhter UV-Bestrahlung	1
1.1.1	Klassifikation der UV- Strahlung	1
1.2	Humanbiologische Wirkungen der UV-Strahlung	3
1.2.1	Photoalterung der Haut	3
1.2.2	Akute Lichtschädigungen der Haut	4
1.2.3	Photokarzinogenese	5
1.2.4	Natürliche Schutzmechanismen der Haut	6
1.3	Bewertungskriterien für Sonnenschutzmittel	7
1.3.1	Die Bestimmung des Lichtschutzfaktors (LSF)	7
1.3.2	Dermale Verträglichkeit und Photostabilität kosmetischer Lichtschutzfilter	8
1.4	Struktur chemischer Lichtschutzfilter	10
1.5	Problemstellung	11
2	Ergebnisse	14
2.1	Synthese von UV-absorbierenden Chinoxalinen	14
2.1.1	Zielsetzung für die Entwicklung von UV-absorbierenden Chinoxalinen	14
2.1.2	Darstellung von 2-(Phenylamino)-chinoxalinen	15
2.1.2.1	Derivatisierung der 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure (9)	21
2.1.3	Synthese von Aminomethyl- und Methylaminochinoxalinen	25
2.1.3.1	Darstellung von 2-(Benzylamino)-chinoxalinen	25

2.1.3.2	Synthese der 4-[(Chinoxalin-2-ylmethyl)-amino]-benzoesäure (51)	27
2.1.4	Chinoxaline mit Substituenten in 3-Position	29
2.1.5	Die UV-Absorption der Chinoxaline 8-30 und 54-64	32
2.1.5.1	Vorbemerkungen	32
2.1.5.2	Die UV-Absorption der Anilino-Chinoxaline 8-30	33
2.1.5.3	Substituenteneffekte in den Strukturen 8-30	33
2.1.5.4	Effekte von Substituenten in 3-Stellung bei den Strukturtypen 54-64	40
2.1.6	Synthese von Chinoxalinen mit ungesättigten Substituenten	44
2.1.6.1	Styrylchinoxaline und homologe Verbindungen	44
2.1.6.2	Darstellung von Chinoxalinen mit ungesättigter aliphatischer Seitenkette	49
2.1.7	Die UV-Absorption der Ethenyl- und Butadienyl-substituierten Chinoxaline 66-71	58
2.1.8	Darstellung des Bichinoxalinyls 83	62
2.1.9	Synthese von Chinoxalinylketonen	66
2.1.9.1	Aromatisch substituierte Chinoxalinylketone	66
2.1.9.2	Synthese von 2,3-dibenzoylierten Chinoxalinen	70
2.1.10	Die UV-Absorption der Chinoxalinylketone 95-106	73
2.1.11	Synthese von Chinoxalinen mit Chalkon-Struktur	79
2.1.11.1	Darstellung von Aryl-substituierten α,β -ungesättigten Carbonyl- chinoxalinen	78
2.1.11.2	Reaktionen von 2-Acetylchinoxalin (109) mit aromatischen Ketonen	82
2.1.11.3	Umsetzungen mit 2,3-Diacetylchinoxalin (110)	87
2.1.12	Die UV-Absorption der α,β -ungesättigten Carbonylchinoxaline 111-117	90

2.1.13	Darstellung anellierter Chinoxaline	93
2.1.13.1	Synthese von 2-Alkynylchinoxalinen	94
2.1.13.2	Die UV-Absorption der Alkynyl- und Dialkynylchinoxaline 131-137	97
2.1.13.3	Darstellung von N-Aryl-Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]chinoxalinen	100
2.1.13.4	Darstellung von 1 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]chinoxalinen	102
2.1.13.5	Die UV-Absorption der Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]chinoxaline 141-147	104
2.1.13.6	Darstellung von Imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxalinen	107
2.1.13.7	Die UV-Absorption der Imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxaline 150-159	113
2.1.13.8	Synthese von Pyrazinoanellierten Chinoxalinen	118
2.1.13.9	Die UV-Absorption der Pyrazinochinoxaline 167, 169 und 170	120
2.2	Untersuchungen zur Photostabilität der Chinoxaline	122
2.3	Berechnung der UV-Absorption von Chinoxalinen	126
3	Zusammenfassung	132
4	Experimentelles	143
4.1	Synthese der 2-(Phenylamino)-chinoxaline	145
4.1.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Chinoxaline 8-30 und 54-64	145
4.1.1.1	2-(Phenylamino)-chinoxalin (8)	145
4.1.1.2	4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure-ethylester (11)	146
4.1.1.3	4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure- <i>isopropylester</i> (12)	147
4.1.1.4	4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure- <i>tert</i> butylester (13)	147
4.1.1.5	4-(Chinoxalin-2-ylamino)-acetophenon (14)	148
4.1.1.6	2-[(4- <i>Isopropylphenyl</i>)-amino]-chinoxalin (15)	149
4.1.1.7	2-[(4-Methoxyphenyl)-amino]-chinoxalin (16)	150

4.1.1.8	2-[(4-Dimethylaminophenyl)-amino]-chinoxalin (17)	150
4.1.1.9	1,4-Bis-(chinoxalin-2-ylamino)-benzol (18)	151
4.1.1.10	2-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure-(3-phenyl)-allyl-ester (19)	152
4.1.1.11	2-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzophenon (20)	152
4.1.1.12	2-(Chinoxalin-2-ylamino)-4,5-difluorbenzoesäure (21)	153
4.1.1.13	2-[(2,4,6-Trifluorphenyl)-amino]-chinoxalin (22)	154
4.1.1.14	Bis-[N,N-(chinoxalin-2-yl)]-2,4,6-trifluoranilin (31)	155
4.1.1.15	2-(Chinoxalin-2-ylamino)-4,5-dimethoxybenzoesäure (23)	155
4.1.1.16	2-[(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-amino]-chinoxalin (24)	156
4.1.1.17	4-(Chinoxalin-2-ylamino)-3-hydroxybenzoesäure (25)	157
4.1.1.18	4-(Chinoxalin-2-ylamino)-3-hydroxybenzoesäure-(2-ethyl)-butyl- ester (26)	158
4.1.1.19	2-[(2,4-Dichlorphenyl)-amino]-chinoxalin (27)	158
4.1.1.20	2-[(Bis-(3,5-trifluormethylphenyl)-amino]-chinoxalin (28)	159
4.1.1.21	5-(Chinoxalin-2-ylamino)- <i>isophthalsäure</i> (29)	160
4.1.1.22	5-(Chinoxalin-2-ylamino)- <i>isophthalsäure</i> -dimethylester (30)	161
4.1.1.23	4-(3-Phenyl-chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure (54)	161
4.1.1.24	4-(3-Phenyl-chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure- <i>isopropylester</i> (55)	162
4.1.1.25	2-(3-Phenyl-chinoxalin-2-ylamino)-4,5-dimethoxybenzoesäure (56)	163
4.1.1.26	(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-(3-phenyl-chinoxalin-2-yl)-amin (57)	163
4.1.1.27	4-[(3-Ethoxycarbonyl)-chinoxalin-2-ylamino]-benzoesäure (58)	164
4.1.1.28	4-[(3-Ethoxycarbonyl)-chinoxalin-2-ylamino]-acetophenon (59)	165
4.1.1.29	2-[(3-Ethoxycarbonyl)-chinoxalin-2-ylamino]-4,5-dimethoxy- benzoesäure (60)	166
4.1.1.30	3-[N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-amino]-chinoxalin-2-carbonsäure- ethylester (61)	166
4.1.1.31	2-[(3-Ethoxycarbonyl)-chinoxalin-2-ylamino]-4,5-difluor- benzoesäure (62)	167
4.1.1.32	2,3-Bis-{[4-(<i>t</i> -butoxycarbonyl)-phenyl]-amino}-chinoxalin (63)	168
4.1.1.32	2,3-Bis-{4-[(2-ethyl)-hexyloxycarbonyl]-phenyl-amino}-chinoxalin (64)	169
4.1.1.33	4-[(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoyl]- <i>d,l</i> -glutaminsäure-diethylester	

(10)	169
4.1.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Aminobenzoesäure- ester 39-42 170
4.1.2.1	4-Aminobenzoesäure-ethylester (39) 170
4.1.2.2	4-Aminobenzoesäure- <i>isopropylester</i> (40) 171
4.1.2.3	4-Aminobenzoesäure- <i>tert</i> butylester (41) 171
4.1.2.4	4-Amino-3-hydroxybenzoesäure-(2-ethyl)-butylester (42) 171
4.1.3	Synthese der Aminomethyl- und Methylaminochinoline 43, 44 und 51 172
4.1.3.1	2-(Benzylamino)-chinoxalin (43) 172
4.1.3.2	2-[Bis-(3,5-trifluormethyl)-benzylamino]-chinoxalin (44) 173
4.1.3.3.1	2-Dichlormethylchinoxalin (49) und 2-Chlormethylchinoxalin (50) 173
4.1.3.3.2	4-[(Chinoxalin-2-ylmethyl)-amino]-benzoesäure (51) 174
4.1.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 2-[(2-Pyrimidyl)- amino]-chinoxalin (33) und 4-[(3-Chlor-chinoxalin-2-ylamino)- methyl]-benzoesäure (47) 175
4.1.4.1	Versuch zur Synthese 2-[(2-Pyrimidyl)-amino]-chinoxalin (33) 176
4.1.4.2	2-[(2-Pyrimidyl)-amino]-chinoxalin (33) 176
4.1.4.3.1	Versuch zur Synthese von 4-[(3-Chlor-chinoxalin-2-ylamino)-methyl]- benzoesäure (47) 177
4.1.4.3.2	4-[(3-Chlor-chinoxalin-2-ylamino)-methyl]-benzoesäure (47) 177
4.1.5	Versuche zur Veresterung von 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoe- säure (9) über reaktive Derivate von 9 178
4.1.5.1	4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäurechlorid (34) 178
4.1.5.2	4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure- <i>isopropylester</i> (12) 179
4.1.5.3	4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure-trimethylsilylester (36) 179
4.1.5.4	Versuch zur Veresterung von 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoe- säure (9) 180
4.2	Synthese der ungesättigten Chinoline 66-71 181

4.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Chinoxaline 66-71	181
4.2.2	3-(2-Phenylethenyl)-1 <i>H</i> -chinoxalin-2-on (66)	181
4.2.3	3-[2-(4-Tolyl)ethenyl]-1 <i>H</i> -chinoxalin-2-on (67)	182
4.2.4	3-[2-(4-Pyridyl)ethenyl]-1 <i>H</i> -chinoxalin-2-on (68)	182
4.2.5	3-(4-Phenylbuta-1,3-dienyl)-1 <i>H</i> -chinoxalin-2-on (69)	183
4.2.6	2,3-Bis-[2-(4-tolyl)ethenyl]-chinoxalin (70)	184
4.2.7	2,3-Bis-(4-phenylbuta-1,3-dienyl)-chinoxalin (71)	184
4.2.8	3,10a-Dihydroxy-10,10a-dihydro-1 <i>H</i> -phenazin-2-on (73) und 10a-Hydroxy-3-(3-methyl-2-oxo-2 <i>H</i> -chinoxalin-1-yl)-10,10a-dihydro-1 <i>H</i> - phenazin-2-on (74)	185
4.2.9	(<i>E</i>)-2-(3-Methyl-but-1-enyl)-chinoxalin (80)	186
4.2.9	Versuche zur Darstellung von 3-(Chinoxalin-2-yl)-2-methyl-2- propensäure-methylester (81)	187
4.2.11	Synthese von 2,2'-Bichinoxalinyll (83) durch Metallierung	189
4.3	Synthese der Chinoxalinyllketone 95-106	190
4.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Chinoxaline 95-106	190
4.3.2	2-Benzoylchinoxalin (95)	190
4.3.3	4-(Chinoxalin-2-carbonyl)-benzoesäure (96)	192
4.3.4	4-(Chinoxalin-2-carbonyl)-benzoesäure-methylester (97)	192
4.3.5	1,4-Bis-(chinoxalin-2-carbonyl)-benzol (98)	193
4.3.6	Pyridin-4-yl-chinoxalin-2-ylketon (99)	194
4.3.7	2-(4- <i>Isopropylbenzoyl</i>)-chinoxalin (100)	195
4.3.8	2-(3,4-Methylenedioxybenzoyl)-chinoxalin (101)	195
4.3.9	2-[4-(Dimethylamino)-benzoyl]-chinoxalin (102)	196
4.3.10	2,3-Dibenzoylchinoxalin (103)	197
4.3.11	2,3-Bis-[4-(methoxycarbonyl)-benzoyl]-chinoxalin (104)	198
4.3.12	2,3-Bis-(4- <i>isopropylbenzoyl</i>)-chinoxalin (105)	200
4.3.13	2,3-Bis-(3,4-methylenedioxybenzoyl)-chinoxalin (106)	200
4.4	Darstellung der α, β-ungesättigten Carbonyl-Chinoxaline 111-117	201
4.4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Chinoxaline 111-117	201
4.4.2	1-(Chinoxalin-2-yl)-3-phenyl-2-prop-2-enon (111)	202

4.4.3	1-(Chinoxalin-2-yl)-3-(4-formylphenyl)-2-prop-2-enon (112)	202
4.4.4	1-(Chinoxalin-2-yl)-3-[4-(methoxycarbonyl)-phenyl]-2-prop-2-enon (113)	203
4.4.5	1-(Chinoxalin-2-yl)-3-(4- <i>isopropyl</i> phenyl)-2-prop-2-enon (114)	204
4.4.6	1-(Chinoxalin-2-yl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-prop-2-enon (115)	205
4.4.7	1-(Chinoxalin-2-yl)-5-phenyl-2,4-pentadienon (116)	205
4.4.8	1-(Chinoxalin-2-yl)-5-[4-(dimethylamino)-phenyl]-2,4-pentadienon (117)	206
4.4.9	1-(Chinoxalin-2-yl)-3,5-diphenyl-penta-1,5-dion (120)	207
4.4.10	1-(Chinoxalin-2-yl)-3,7-diphenyl-hept-6-en-1,5-dion (121)	208
4.4.11	2-(Chinoxalin-2-yl)-4-methyl-pyrrolo[1,2- <i>a</i>]chinoxalin (124)	209
4.4.12	Versuche zur Kondensation von 2,3-Diacetylchinoxalin (110) mit Benzaldehyd	210
4.4.12.1	3-Methyl-cyclopenta[<i>b</i>]chinoxalin-1-on (128)	210
4.4.12.2	2,3-Bis-[1-(trimethylsiloxy)-ethenyl]-chinoxalin (129)	211
4.4.12.3	Umsetzung von 2,3-Bis-[1-(trimethylsiloxy)-ethenyl]-chinoxalin (129) mit Benzaldehyd	211
4.5	Synthese der Alkynylchinoxaline 131-137	212
4.5.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kupplungsreaktion von Chlorchinoxalinen mit Alkinen	212
4.5.2	3-Chlor-2-(2-phenylethynyl)-chinoxalin (131)	212
4.5.3	3-Chlor-2-(2- <i>triisopropylsilyl</i> ethynyl)-chinoxalin (132)	213
4.5.4	3-Chlor-2-(3-hydroxybutynyl)-chinoxalin (133)	214
4.5.5	3-Amino-2-(2-phenylethynyl)-chinoxalin (134)	215
4.5.6	3-Amino-2-(2- <i>triisopropylsilyl</i> ethynyl)-chinoxalin (135)	216
4.6	Synthese der 2-Aryl-pyrrolo[2,3-<i>b</i>]chinoxaline 141-144	216
4.6.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]chinoxaline 141-144	216
4.6.2	4-[1-(2-Phenyl)-pyrrolo[2,3- <i>b</i>]chinoxaliny]-benzoesäure (141)	217
4.6.3	1-[4-(<i>t</i> -Butoxycarbonyl)-phenyl]-2-phenyl-pyrrolo[2,3- <i>b</i>]chinoxalin	

	(142)	218
4.6.4	1-(4-Acetylphenyl)-2-phenyl-pyrrolo[2,3- <i>b</i>]chinoxalin (143)	218
4.6.5	1-(4-Acetylphenyl)-2-triisopropylsilyl-pyrrolo[2,3- <i>b</i>]chinoxalin (144)	219
4.7	Darstellung der 1<i>H</i>-Pyrrolo[2,3-<i>b</i>]chinoxaline 145-147	220
4.7.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die 1 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]chinoxaline 145-147	220
4.7.2	2-Phenyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]chinoxalin (145)	220
4.7.3	2-Triisopropylsilyl-1 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>b</i>]chinoxalin (146)	221
4.7.4	1 <i>H</i> -Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]chinoxalin (147)	221
4.8	Synthese der Imidazo[4,5-<i>b</i>]chinoxaline 152 und 153	222
4.8.1	2- <i>t</i> -Butyl-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxalin (152)	222
4.8.2	1,3-Dihydro-1,3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxalin-2-on (153)	223
4.9	Synthese der 2-Aryl-imidazo[4,5-<i>b</i>]chinoxaline 154-159 und 165-166	224
4.9.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die 2-Aryl-imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxaline 154-159	224
4.9.2	2-Phenyl-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxalin (154)	224
4.9.3	2-(4-Ethylphenyl)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxalin (155)	225
4.9.4	2-[3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl]-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxalin (156)	226
4.9.5	4-[(1 <i>H</i>)-Imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxalin-2-yl]-benzoesäure (157)	228
4.9.6	1,4-Bis-[(1 <i>H</i>)-imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxalin-2-yl]-benzol (158)	228
4.9.7	2-(2-Furyl)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxalin (159)	229
4.9.8	2-(4- <i>t</i> -Butylphenyl)-1-methyl-imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxalin (165), 2-(4- <i>t</i> -Butylphenyl)-4-methyl-imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxalin (166)	230
4.10	2,3-Dimethyl-7-phenyl-pyrazino[2,3-<i>g</i>]chinoxalin (169), 2,7-Diphenyl-pyrazino[2,3-<i>g</i>]chinoxalin (170)	232
4.11	Photostabilitätsuntersuchungen der Chinoxaline	233
4.11.1	Allgemeine Vorschrift für die Untersuchung der Photostabilität der	

	Chinoxaline 154 , 155 und 171	233
4.11.2	Photostabilitätsuntersuchung der Imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxaline 154 und 155	233
4.11.3	Photostabilitätsuntersuchung des Esters 171	234
5	Literaturverzeichnis	235
A	Anhang	247
A.1	UV-Absorptionen berechneter Chinoxaline	247
A.2	Strukturformeln synthetisierter Chinoxaline	257

Anmerkungen

Die im Text fettgedruckten Zahlen bezeichnen die zugehörigen Strukturformeln und werden auch anstelle der Verbindungsnamen verwendet. Hochgestellte Zahlen verweisen auf Literaturzitate.

Die Zitate und Abkürzungen werden entsprechend den Richtlinien „Hinweise für Autoren 2002“ der Zeitschrift „Angewandte Chemie“ formuliert.

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Abkürzungen verwendet:

Abb.	Abbildung
absol.	absolut
Äquiv.	Äquivalent(e)
ber.	berechnet
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
COLIPA	The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Assoziation
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMAc	N,N,-Dimethylacetamid
DMAP	4-(N,N-Dimethylamino)-pyridin
DME	Dimethoxyethan, Ethylenglycoldimethylether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMI	N,N'-Dimethylimidazoliumiodid
EI	Elektronenstoßionisierung
FD	Feld-Desorption
fl.	flüssig
gef.	gefunden
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital
HRMS	hochaufgelöstes Massenspektrum
IPD	Immediate Pigment Darkening

IR	Infrarot-Spektrum
LDA	Lithiumdi <i>iso</i> -propylamid
LiTMP	Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid
LSF	Lichtschutzfaktor
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
Me	Methyl
MED	Minimale-Erythem-Dosis
MS	Massenspektrum
NMR	Kernmagnetische Resonanz
Ph	Phenyl
PPD	Persistent Pigment Darkening
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
<i>p</i> -TsONa	Natrium- <i>p</i> -tolylsulfinat
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
R	Alkyl- oder Arylrest
RF	Rückfluß
RT	Raumtemperatur
s.	siehe
S.	Seite
Schmp.	Schmelzpunkt
SPF	Sun Protection Factor
t_A	Akkumulationszeit bei Metallierungen
$t_{\text{Bestr.}}$	Bestrahlungszeit bei Photostabilitätsuntersuchungen
TCC	Trichlor <i>iso</i> -cyanursäure
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
UCA	Urocaninsäure
UV	Ultraviolett-Spektrum

1 Einleitung und Problemstellung

1.1 Ursachen und Wirkungen erhöhter UV-Bestrahlung

Seit Mitte der 80er Jahre ist ein stetiger Anstieg der malignen Hautschäden bei der westlichen Bevölkerung festzustellen, deren Ursachen in der erhöhten Sonnen^[1] -, aber auch künstlichen UV-Bestrahlung^[2] liegen, die auf eine gesteigerte Mobilität und ein verändertes Freizeitverhalten zurückzuführen sind. Die Intensitätszunahme der UV-Strahlung infolge des stratosphärischen Ozonabbaus^[3] lässt eine zusätzliche, gesundheitlich bedenkliche UV-Belastung erwarten. Ein genereller Trend zu steigenden Erkrankungs- und Sterblichkeitsraten für Hautkrebs ist in fast allen Ländern der Erde zu beobachten. Vor allem in Ländern mit hauptsächlich weißer Bevölkerung kaukasischer Abstammung^[4] stellen maligne Melanome die Tumore mit der höchsten Steigerungsrate dar, und den weltweit stärksten Zuwachs für diese Tumorart verzeichnen einige Regionen Australiens^[5] (Queensland, New South Wales) und Nordamerikas^[6].

1.1.1 Klassifikation der UV- Strahlung

Angesichts dieser dramatischen Entwicklung ist eine differenziertere Betrachtung der UV-Strahlung und ihrer physiologischen Wirkungen auf den Menschen notwendig geworden.

Auf die Erdoberfläche gelangen nur ultraviolette Strahlen mit Wellenlängen oberhalb von 280 nm (UV B-, UV A-Bereich). Die UV C-Strahlung mit kleineren Wellenlängen wird von dem in der Atmosphäre befindlichen Ozon absorbiert und ist für mögliche biologische Effekte bisher ohne Bedeutung. 90-95 % der Sonnenstrahlung, die die Erde erreicht, ist dem UV A-Bereich (320-400 nm) ^[7] zuzurechnen. Die physiologische Wirkung dieser Strahlenbereiche auf die unbehaarte und pigmentarme Haut wird durch die Eindringtiefe bestimmt (Abb. 1). Der überwiegende Teil der UV B-Strahlung (280-320 nm) wird nahezu vollständig von der unbelebten Hornschicht der äußeren Hautschicht aufgenommen.

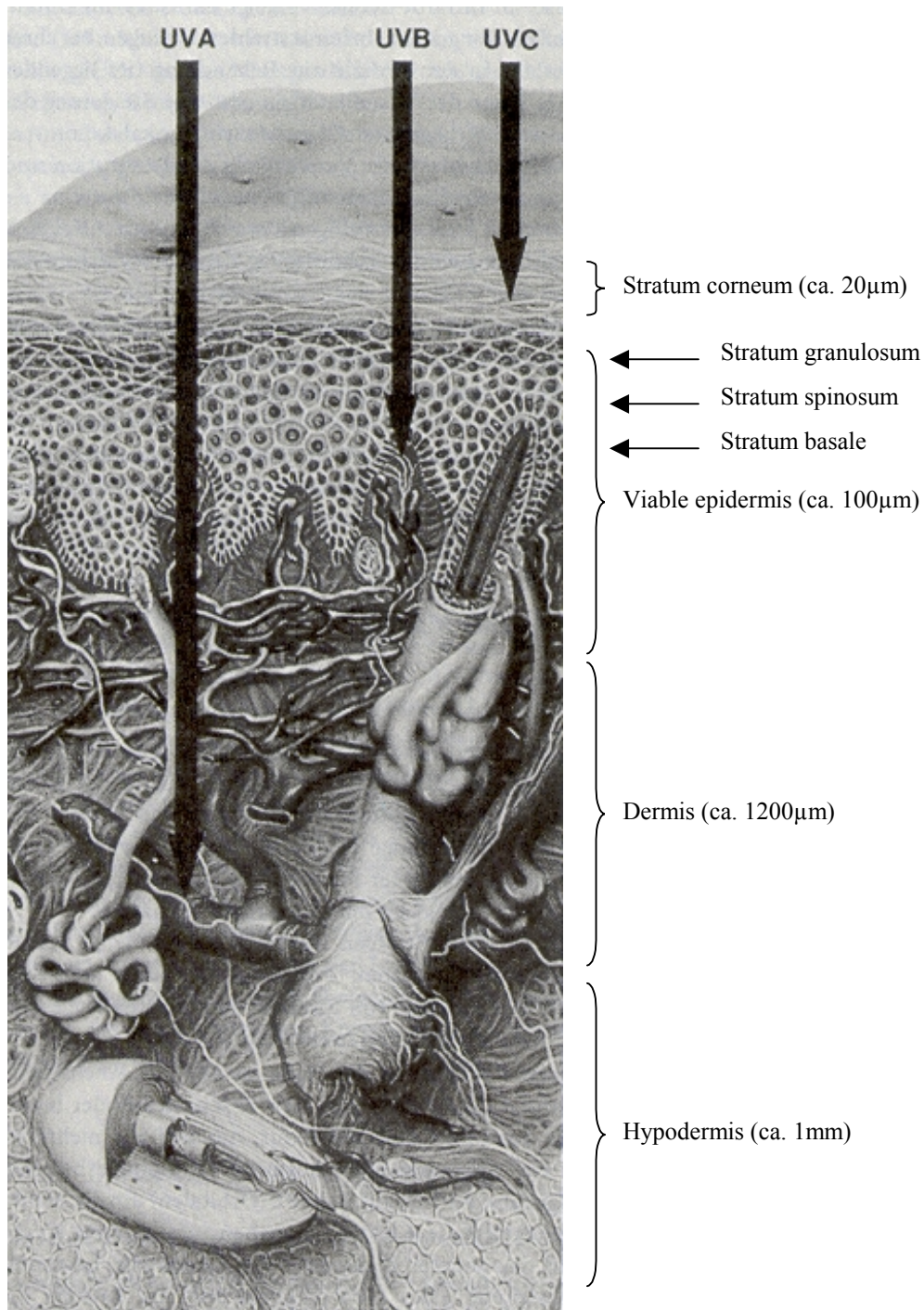


Abb.1^[8]: Schematischer Aufbau der Haut; Eindringtiefe der UV-Strahlung in die Haut.

Die verbleibende UV B- Strahlung erreicht die lebenden Zellen der Oberhaut (Epidermis) und nur Spuren dieses biologisch aktivsten Strahlungsbereiches gelangt bis in die Lederhaut. Die UV A-Strahlung besitzt die größte Eindringtiefe und ein nicht unerheblicher Teil dringt beim Hellhäutigen bis in die

Lederhaut vor und trifft auf die darin verlaufenden Blutgefäße^[9, 10]. Die UV B- bzw. A-Strahlung kann daher in der Haut eine Reihe von photophysikalischen und -chemischen Reaktionen mit biologisch relevanten Molekülen auslösen und zu gesundheitlichen Spätfolgen (Hautkrebs) infolge zellulärer Schädigungen führen.

1.2 Humanbiologische Wirkungen der UV-Strahlung

1.2.1 Photoalterung der Haut

Der normale, chronologische Alterungsprozess der Haut ist durch eine Abnahme der Pigment- und Bindegewebszellen, des Kollagengehaltes, sowie einer Kollagenverfestigung^[11] aufgrund der Quervernetzung einzelner Proteinketten gekennzeichnet. Die sichtbaren äußeren Folgen der Erschlaffung des Bindegewebes (Elastizitätsverlust) und der Zell- bzw. Kollagenreduktion sind Falten, Hautverdünnung, Blutgefäßerweiterung und sogenannte Pigmentflecken.

Bei der Photoalterung wird durch Lichteinwirkung ein Kollagenabbau ausgelöst, dem zunächst eine überwiegend UV-B induzierte Kollagenausschüttung von Keratinozyten vorausgeht. Veränderungen der Elastinstruktur werden ebenfalls durch die Lichtalterung ausgelöst und führen zu einer starken Vermehrung von Elastin und einem gleichzeitigen Verlust der regelmäßigen Anordnung der Elastinfasern. Die Dermis der Haut kann daher morphologisch als amorphe Masse angesehen werden und als Folge der Hypertrophie^[12] der Bindegewebsanteile ist eine Verdickung^[13] der lichtgealterten Haut zu beobachten. Eine Reihe immunologisch relevanter Zelltypen, wie Keratinozyten und Mastzellen, zeigen bei übermäßiger UV-Exposition eine hohe metabolische Aktivität. Viele dieser Stoffwechselprodukte sind entzündungsauslösend und die lichtbedingte Photoalterung kann daher auch als ein Zustand chronischer Entzündung^[14] angesehen werden.

UV A-Strahlung ist wesentlich an der Photoalterung beteiligt und verursacht ebenfalls Entzündungen und Hypertrophie^[12, 15]. Eine Schädigung dermalen Blutgefäße^[9, 10] ist ein weiterer Effekt, der auf UV A-Strahlung zurückgeführt werden kann.

1.2.2 Akute Lichtschädigungen der Haut

Bei akuten Lichtschäden (Erythema solare; sog. Sonnenbrand) kommt es zu einer Zerstörung von Zellen in der Oberhaut und Freisetzung entzündungsfördernder Botenstoffe, die zeitverzögert zu einer Gefäßerweiterung führt und sich in einer akuten Entzündung der Epidermis mit einer nach außen sichtbaren Hautrötung, in schweren Fällen auch Blasenbildung, äußert.

Die Entwicklung eines Lichterythems zeigt die immunstimulierende Wirkung ultravioletter Strahlung und wird mit einem Maximum bei 308 nm dem UV B-Anteil des Sonnenlichtes zugeordnet. Diese, für die menschliche Haut erythemwirksamste und damit gefährlichste Wellenlänge (308 nm) wurde aus dem sogenannten Aktionsspektrum^[16] (Abb. 2) für das Erythem erhalten. Das Aktionsspektrum wird ermittelt, indem für jede Wellenlänge der Sonnenstrahlung die Erythemwirksamkeit bestimmt und mit der entsprechenden Intensität auf der Erdoberfläche multipliziert wird. Obgleich eine entsprechend hohe Dosierung von UV A-Strahlung^[17] ebenfalls

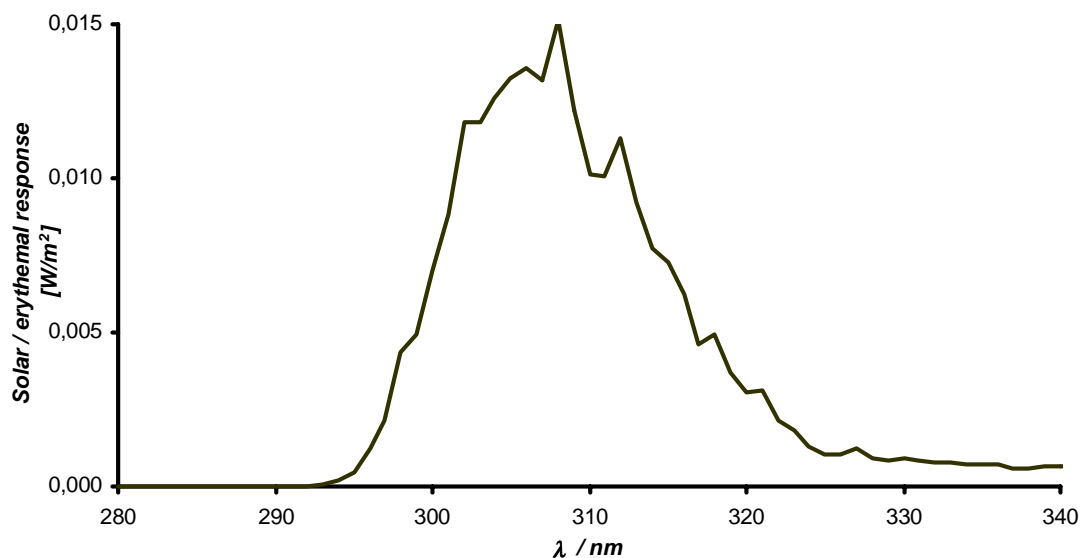


Abb.2^[19]: Aktionsspektrum für das Erythem mit Absorptionsmaximum bei 308 nm.

erythemauslösend wirkt, existiert bislang kein Aktionsspektrum für den UV A-Anteil der Sonnenstrahlung, da aufgrund der erforderlichen hohen UV A-Bestrahlungsenergie und -zeit kein charakteristischer Endpunkt (Erythem)^[18] bestimmt werden konnte.

1.2.3 Photokarzinogenese

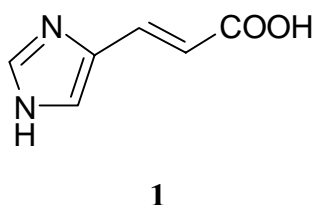
Die relevanten biomolekularen und Hautkrebs auslösenden Vorgänge sind bislang rein hypothetisch und die kausalen Zusammenhänge etwaiger Entstehungsmechanismen und -ereignisse weitgehend unverstanden und unklar. Es steht außer Frage, dass UV-induzierte Mutationen, die für die Zellregulation von Bedeutung sind, sowie chromosomale Instabilitäten^[7b] von Melanozyten für die Entstehung von Hautkrebs verantwortlich gemacht werden können. Jedoch sind DNA-Schäden und Thymin-Dimerisierung entgegen früherer Auffassung nicht die alleinigen Auslöser^[3b, 4], da die photoimmunologischen Defekte und daraus resultierenden biomolekularen Veränderungen zu komplex und vielfältig sind^[1]. Die Lagen benachbarter Pyrimidin-Basen in der DNA können als UV-spezifisches Ziel für Schädigungen angesehen werden^[20] und diese Schädigungen stehen in einem Zusammenhang mit UV-induzierten Mutationen, die in großen Mengen in menschlichen Basalzellen^[21]- und Plattenepithelkarzinomen^[22] gefunden wurden. Mikroskopische Cluster von Zellen mit einem hohen Anteil mutierter p53-Proteine können in UV-bestrahlten haarlosen Mäusen^[23] lange vor dem Auftreten von Tumoren festgestellt werden und ähnliche Zellansammlungen mit Mutationen wurden in normaler, gesunder menschlicher Haut gefunden^[24]. UV-induzierte Mutationen können als eine frühe Entwicklungsstufe von Hautkrebs angesehen werden, die jedoch in der Konsequenz nicht unbedingt zu Hautkrebs führen muss.

Zahlreiche Studien^[25, 26] belegen die tumorauslösende Wirkung von UV A-Strahlung und weisen auf synergistische Effekte^[27] von UV B- und UV A- Strahlung bei der Karzinogenese hin. Im Aktionsspektrum der Xiphophorus-Fische^[28] liegt die melanomauslösende Wellenlänge mit $\lambda = 365 \text{ nm}$ überraschend weit im UV AI-Bereich und dies lässt auf die Absorption des Melanins der Melanozyten in der Epidermis schließen^[3b]. Zwar ist eine Übertragung dieser Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den

Menschen möglich^[29], dennoch zeigen sie deutlich das Gefährdungspotential von UV A-Strahlung.

1.2.4 Natürliche Schutzmechanismen der Haut

Bei Sonnenbestrahlung wird aus dem Histidin der Haut durch oxidative Desaminierung *trans*-Urocaninsäure (**1**) gebildet, die im menschlichen Schweiß, zwar nur in geringen Konzentrationen vorliegend, als natürlicher UV B-Filter wirkt.



Bei UV B- und UV A-Bestrahlung isomerisiert die Urocaninsäure **1** und wirkt offensichtlich als Photorezeptor für die Immunsuppression^[15]. Die vielfältigen Wirkungen auf das Immunsystem^[30] haben daher zum Entzug der vorläufigen Zulassung als UV B-Filter für kommerzielle Sonnenschutzmittel geführt. Die Entzündung infolge eines Sonnenerythems bewirkt in den tieferen Schichten der Oberhaut eine vollständige Neubildung des Melanins und die nach einigen Tagen erkennbare, längeranhaltende Selbstbräunung der Haut beruht auf der Biosynthese des Melanins und wird allgemein als indirekte Bräunung bezeichnet. Gleichzeitig veranlassen in der geschädigten Oberhautschicht entstandene bzw. freigesetzte Botenstoffe eine vermehrte Bildung von Stachelzellen im *Stratum basale* (Keimschicht) der Oberhaut. Die Zellen wandeln sich, langsam nach außen wandernd, in Hornlamellen um und verdicken die Hornschicht, ähnlich wie bei mechanischer Beanspruchung der Haut. Diese Lichtschwiele verdickt sich durch regelmäßige Sonnenexposition und schützt die Epidermiszellen effektiver als die in den tieferen Oberhautschichten auftretende Pigmentierung bei der indirekten Bräunung. Die direkte Bräunung^[31] ist ein UV A-induzierter photooxidativer Prozess bereits vorhandenen Melanins und stellt sich nach wenigen Stunden der Exposition ein. In Abhängigkeit von der UV A-Dosis werden

zwei Bräunungsarten unterschieden: die sofort, schon während der Exposition eintretende Pigmentdunkelung (IPD, immediate pigment darkening) erreicht das Maximum an Intensität bei der Exposition und ist wenige Stunden^[32] danach nicht mehr zu erkennen. Die längeranhaltende PPD (persistent pigment darkening) wird bei Verwendung höherer UV A-Intensitäten und erst 2-24 h^[33] nach Bestrahlungsende beobachtet.

1.3 Bewertungskriterien für Sonnenschutzmittel

1.3.1 Die Bestimmung des Lichtschuttfaktors (LSF)

Das wichtigste Kriterium zur Bewertung der Schutzwirkung eines kosmetischen Sonnenschutzpräparates ist der Lichtschuttfaktor (LSF; engl.: Sun Protection Factor), der auf die Definition von Schulze^[34] im Jahre 1956 zurückgeht. Der Sun Protection Factor (SPF) gibt das Verhältnis der Erythemschwellenzeit von geschützter zu ungeschützter Haut bei UV B-Bestrahlung an:

$$\text{SPF}_{(\text{UV B})} = \frac{\text{Erythemschwellenzeit (geschützte Haut)}}{\text{Erythemschwellenzeit (ungeschützte Haut)}}$$

Alle zugelassenen Sonnenschutzprodukte deklarieren daher diesen Lichtschuttfaktor, der sich auf die *in-vivo*-Bestimmung des UV B induzierten Erythems bezieht. Die Deklaration eines UV A-Schutzes ist keine Pflicht, jedoch propagieren zunehmend mehr Hersteller eine UV A-Schutzwirkung der Produkte. Eine einheitliche Prüfungsnorm, wie für den UV B-bezogenen Lichtschuttfaktor, existiert nicht, da die kausalen Zusammenhänge zwischen UV A-Strahlung und ihrer humanbiologischen Wirkung nicht hinreichend abgeklärt sind und als gesichert gelten können. Dies eröffnet Herstellern bei der Produktdeklaration für den UV A-Schutz erheblichen Handlungsspielraum und führt beim Verbraucher, angesichts unterschiedlicher Angaben von UV A-Schutzfaktoren bzw. -klassen und Bezeichnungen wie Breitband- oder

UV A-Schutz, nicht nur zu Verwirrung, sondern auch dazu, dass dieser sich in der vermeintlichen Sicherheit eines Rundumschutzes wiegt.

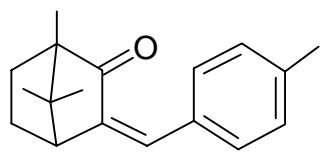
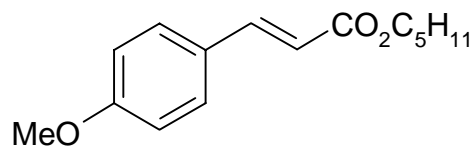
Seit Anfang der 90er-Jahre wurden zahlreiche Versuche unternommen, um auf der Grundlage eines charakteristischen Effekts der UV A-Strahlung beim Menschen, *in-vivo*-Tests^[35, 36] zu erarbeiten und somit die Angabe eines Schutzfaktors, ähnlich dem LSF für den UV B-Bereich, zu ermöglichen. Favorisiert werden derzeit *in-vivo*-Verfahren^[37, 38], die der UV A induzierten direkten Bräunung (IPD; PPD) zugrunde liegen und für die Aktionsspektren bestimmt werden konnten.

Die Methode hat zum Nachteil, dass die direkte Bräunung nur bei Probanden des Hauttyps II, III und IV auftritt. Auch kurzwellige IR-Strahlung kann durch ähnliche Effekte die Bestimmung der länger anhaltenden Pigmentdunklung (PPD) beeinträchtigen.

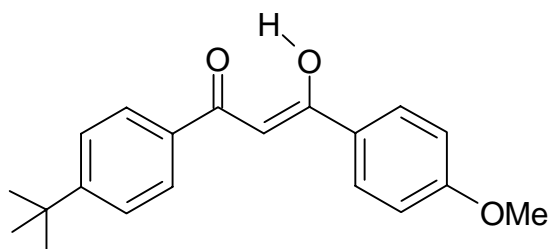
1.3.2 Dermale Verträglichkeit und Photostabilität von Lichtschutzfilter

Dermale Unverträglichkeitsreaktionen bei kosmetischen Sonnenschutzmitteln sind oftmals auf die enthaltenen UV-Filtersubstanzen zurückzuführen, die eine allergene Wirkung, z. B. ein Kontaktekzem, auslösen können. Seltener werden Nebenwirkungen durch andere Inhaltsstoffe, wie Konservierungsmittel oder Duftstoffe, beobachtet^[39]. Die Applikation von UV-Filtern und die Gegenwart von Sonnenlicht kann jedoch photoallergene Hautreaktionen^[40, 41, 42], mit Symptomen ähnlich den UV A-induzierter, polymorpher Lichtdermatosen (z. B. Mallorca-Akne)^[17], hervorrufen. Eng verknüpft mit dieser Problematik sind die Photoreaktionen und die Photo(in)stabilität^[42, 43] der UV-Filter.

Die *E/Z* Photoisomerisation bei den natürlichen UV-Filtern (Urocaninsäure **1**, *p*-Methoxyzimtsäure-*iso*amylester (**3**)^[44]) werden auch bei synthetischen UV-Filtern (zu **3** strukturanaloge Cinnamate, Benzyliden-Campher wie **2**) beobachtet und eine Reihe dieser Substanzen bildet Cyclobutan-Addukte durch [2+2]-Photocycloaddition^[35, 44].

**2****3**

Photodegradationen der Filter können direkt durch UV-Strahlung, aber auch über einen Photosensibilisator, der sich zusätzlich im Sonnenschutzprodukt bzw. in einem anderen auf der Haut aufgetragenen Kosmetikpräparat befindet, ausgelöst werden. Die Fragmentierung kann dabei über radikalische Zwischenstufen verlaufen, die durch H-Abstraktionen, Oxidations- und Rekombinationsprozesse ein breites Spektrum an Abbauprodukten^[1b] ergeben. Die Anwendung eines Sonnenschutzmittels erfolgt sinngemäß vor dem Hintergrund, die Sonnenlicht-induzierte Entstehung freier Radikale, deren Beteiligung am Prozess der Photokarzinogenese^[1b, 45] diskutiert wird, zu verhindern. Jedoch wird gerade bei Verwendung eines Produkts mit einem photoinstabilen UV-Filter die Bildung freier Radikale durch photo-induzierten Zerfall gefördert, und auch andere Abbauprodukte besitzen ein hohes photoallergenes Potential, das durch erleichterte Hautpenetration aufgrund der geringen Größe dieser Moleküle noch erhöht wird. Für eine Vielzahl der zugelassenen Lichtschutzfilter sind, in Abhängigkeit von Art und Vorbereitung, photoallergene und -sensibilisierende Wirkungen bekannt^[40, 41, 42]. Die Kombination von UV A- und UV B-Filter in einem Produkt, aus Gründen der Stabilisierung eines photoinstabilen Filters (wie z. B. des Dibenzoylmethans **4**^[43]) oder der Erweiterung des Absorptionsbereiches, kann zu einer Kreuzphotoallergie^[40] gegenüber beiden Substanzen führen und wird bei den Kombinationsprodukten der am weitesten verbreiteten UV A- und UV B-Filter (**2** und **4**) beobachtet.

**4**

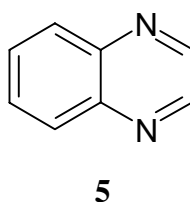
1.4 Struktur chemischer Lichtschutzfilter

Die Strukturen chemischer Lichtschutzfilter sind allgemein durch Doppelbindungen, Amino- und/ oder Carbonylgruppen gekennzeichnet, die als typische Strukturelemente in der Regel kombiniert vorliegen. Dabei finden sich in diesen Molekülen oft konjugative Anordnungen solcher Gruppen in Nachbarschaft zu einem Aromaten, wodurch das aromatische Elektronensystem erweitert und die UV-Absorption in den längerwelligen UV B- oder gar UV A-Bereich verschoben wird. Nicht nur Art und Anordnung der chromophoren Gruppen im Molekül, auch die Substituenten in den Chromophoren beeinflussen, zwar in geringem Maße, das Elektronenspektrum einer Verbindung. Doch die auf dem Markt befindlichen Lichtschutzfilter zeigen die vielfältigen Möglichkeiten zur Strukturdiversifikation nicht. Die Anzahl der zugelassenen UV-Filter lässt sich auf einige wenige Substanzklassen (*p*-Aminobenzoesäuren, Campher, Cinnamate, Benzophenone etc.) reduzieren und eine Substituentenvariation dient überwiegend der Verbesserung hydrophiler- bzw. hydrophober Eigenschaften^[46], so dass die zur Anwendung gelangende Zahl der Substituentenarten nur gering ist. Dies birgt den erheblichen Nachteil, dass Photoinstabilität^[1b, 42, 43] und dermale Unverträglichkeitsreaktionen^[40, 41, 42] nicht nur bei einzelnen, sondern häufig bei allen zugelassenen Derivaten einer Substanzklasse mehr oder weniger ausgeprägt zu beobachten sind. Diese Problematik ist auch bei einigen neueren, vorläufig zugelassenen UV A-Filtern^[47] festzustellen, die aus der konjugativen Erweiterung der zugrunde liegenden UV B-Filter hervorgegangen sind. Die Einschränkung der Diversizität wird auch in der Tatsache offensichtlich, dass bislang lediglich ein heteroaromatischer Lichtschutzfilter mit geringem Verbreitungsgrad zugelassen ist.

1.5 Problemstellung

Umfassende Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe^[48, 49] belegen, dass zahlreiche N-Heteroaromaten eine Absorption im Wellenlängenbereich von $\lambda = 280\text{-}400\text{ nm}$ zeigen, die auf erniedrigte Energiedifferenzen zwischen den Übergängen durch die Substitution mit Heteroatomen gegenüber den carbocyclischen Analoga zurückzuführen ist. Vor dem Hintergrund der humanbiologischen Wirkungen von Sonnenlicht, bislang weitgehend ungeklärten Langzeiteffekten von UV A- und UV B-Strahlung, dem gegenüber für einen Schutz nur eine geringe Anzahl von UV B- und ineffektive, photoinstabile UV A-Filter zur Verfügung stehen, erscheinen Lichtschutzfilter auf Basis von Heteroaromaten sehr interessant.

Unter den N-Heterocyclen besitzen kondensierte Systeme, wie die Azanaphthaline, den Vorteil, dass die Grundkörper im UV B-Bereich absorbieren. Insbesondere das Benzodiazin Chinoxalin (**5**) genügt dabei weiteren Kriterien:



Unter den Benzodiazinen besitzt das Chinoxalin^[50] die intensivitätsstärkste Absorption mit einem Maximum bei 315 nm (Abb. 3; Lösungsmittel: *Isopropanol*), das von den Stickstoffatomen in der symmetrischen 1,4-Anordnung bestimmt wird. Auch die vorgelagerte, intensive $n \rightarrow \pi^*$ -Bande ($\lambda = 339\text{ nm}$ ^[51]) des Chinoxalins wird durch die Heteroatome hervorgerufen.

Eine Aufspaltung der nicht bindenden Energiezustände und daraus resultierende Verschiebung der $n \rightarrow \pi^*$ -Übergänge zu höheren Wellenlängen wie beim Phthalazin^[51] ($\lambda = 356\text{ nm}$) bzw. in die Nähe des vis-Bereiches (Cinnolin, $\lambda = 389\text{ nm}$) wird beim Chinoxalin nicht beobachtet. Die vicinale bzw. 1,3-Stickstoffanordnung bei Phthalazin, Cinnolin bzw. Chinazolin erhöht zwar die Reaktivität der Kohlenstoffatome in α -Stellung (Phthalazin, Chinazolin) bzw. β -Stellung (Cinnolin) birgt jedoch auch das Risiko (photo)chemischer Instabilität substituierter Verbindungen.

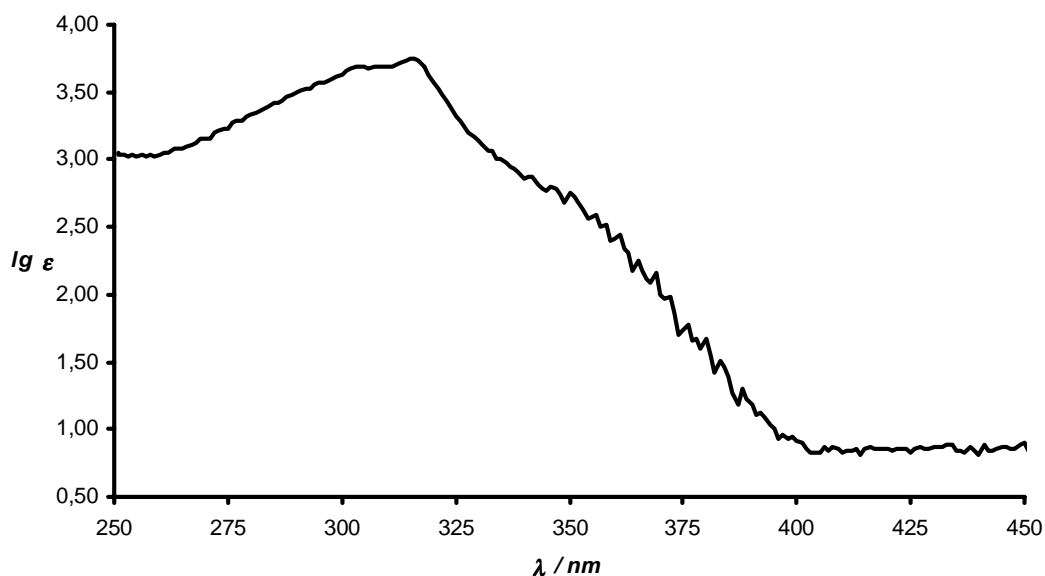


Abb. 3: Absorptionsspektrum des Chinoxalins (**5**), aufgenommen in *Isopropanol*.

Durch die 1,4-Anordnung der Heteroatome ist dieses Risiko beim Chinoxalin reduziert und zugleich eine Äquivalenz der Ringkohlenstoffatome C-2 und C-3 gegeben, die im Hinblick auf eine hohe Variationsbreite für Strukturmodifikationen eine hinreichende Reaktivität gewährleistet.

Die Zielsetzung für diese Arbeit ist

1. auf Basis des heteroaromatischen Chinoxalin-Systems, neuartige Lichtschutzfilter mit hoher Absorptionswirkung für den jeweiligen UV-Strahlungsbereich (UV B, UV AII, UV A I) zu entwickeln. Im Vordergrund der Entwicklung stehen UV-Filter, die vornehmlich im UV AI-Bereich (340-400 nm) wirken. Die weitere Konzeption sieht vor, Lichtfilter auf Chinoxalin-Basis, welche sowohl im UV B- als auch UV A-Bereich absorbieren und damit einen UV A-B-Breitbandschutz bieten, zu entwickeln. Dazu sollten gezielt substituierte Molekülgruppen in das Chinoxalin-System eingeführt und eine Reihe unterschiedlicher Strukturtypen dargestellt werden. Der Absorptionsbereich dieser Strukturtypen sollte durch Variation der Substituenten spezifisch verändert werden.

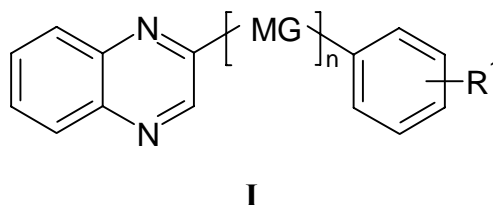
2. Die UV-Absorption der synthetisierten Chinoxaline sollte hinsichtlich der Einflüsse der verschiedenen Substituenten untersucht werden. Desweiteren sollten Zusammenhänge über die Substituenteneffekte in den einzelnen Substanzklassen aufgezeigt und Aussagen über die Wirkung der Molekülgruppen getroffen werden.
3. Die UV-Absorptionsübergänge verschiedener Chinoxalin-Strukturtypen sollte mit einer theoretischen Methode berechnet und den experimentellen UV-Daten gegenübergestellt werden. Darüberhinaus war zu prüfen, ob die Einflüsse von Substituenten auf die UV-Absorption wiedergegeben und interpretiert werden können. In Kombination mit den experimentellen Ergebnissen sollten effizientere Synthesen aussichtsreicher Substanzen ermöglicht werden.

2 Ergebnisse

2.1 Synthese von UV-absorbierenden Chinoxalinen

2.1.1 Zielsetzung für die Entwicklung von UV-absorbierenden Chinoxalinen

Das Ziel dieser Arbeit war, Chinoxaline mit hoher Absorptionseffizienz in den jeweiligen UV-Bereichen in guten Ausbeuten zu synthetisieren. Die Substituentengruppen, welche in das Chinoxalin eingeführt werden sollten, mussten daher die Fähigkeit besitzen, die UV-Absorption der Verbindungen in geforderter Weise beeinflussen und bestimmen zu können. Die Verknüpfung der Substituentengruppe mit dem Chinoxalin erfolgt bevorzugt über eine Molekülgruppe (MG: z. B. Heteroatome, Carbonyl-, Alkenyl-Gruppe), die ungesättigt ist bzw. über freie Elektronenpaare verfügt und in Konjugation zu einer aromatischen Gruppe steht. In Schema 1 ist der allgemeine Strukturaufbau eines solchen Chinoxalins **I** dargestellt. Vorrangig war die Synthese eines Chinoxalin-Systems, das nicht nur die oben genannte Bedingung einer intensitätsstarken UV-Absorption erfüllte, sondern auch die Möglichkeit bot, diese effizient durch strukturelle Variation zu beeinflussen und Substituenteneffekte zu verdeutlichen. Zum Einstieg in diese Untersuchungen und um die Komplexizität von Substituenteneinflüssen auf die UV-Absorption des Molekülsystems zu reduzieren, sollten zunächst nur im heterocyclischen Ring monosubstituierte Verbindungen dargestellt werden.

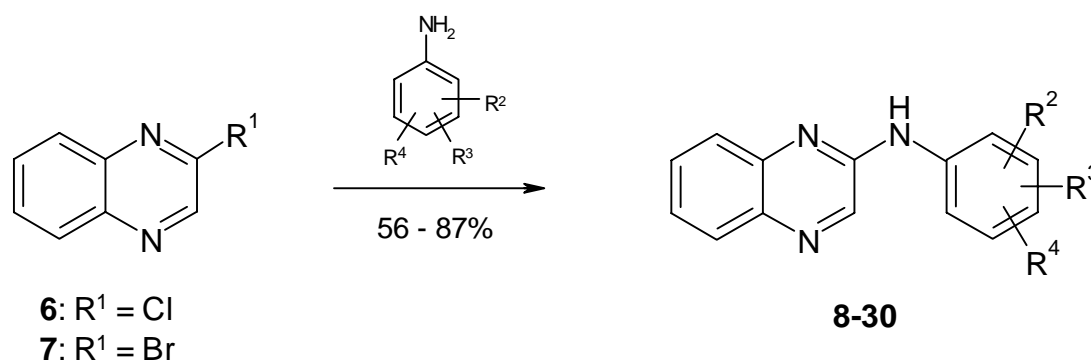


Schema 1: Allgemeine Struktur **I** UV-absorbierender Chinoxaline; MG: Molekülgruppe, z. B.: -C=C-, C=O, NHR₂.

2.1.2 Darstellung von 2-(Phenylamino)-chinoxalinen

Ausgangsbasis für den Aufbau höher substituierter Verbindungen sind die halogenierten Chinoxaline **6**^[52a] und **7**^[52b, c], die über das 1*H*-Chinoxalin-2-on^[53] leicht nach literaturbekannten Methoden zugänglich sind.

Die Kohlenstoffatome C-2 und C-3 im heterocyclischen Ring des Chinoxalins lassen durch ihre Nachbarschaft zu den Ringstickstoffatomen eine hohe Bereitschaft für nucleophile Substitutionsreaktionen erwarten, die durch die elektronenziehenden Halogensubstituenten (**6**:R = Cl; **7**:R = Br) noch erhöht wird. Zunächst setzten wir für die Reaktion aromatische Amine als Nucleophile ein und koppelten diese mit den Verbindungen **6** und **7** zu den Anilinochinoxalinen **8-30** (Schema 2).



Schema 2: Synthese der 2-(Phenylamino)-chinoxaline **8-30**.

Der Strukturtyp der Verbindungen **8-30** kann aufgrund der Bioisosterie^[54] des Chinoxalins zum Pteridin als nicht klassischer Folsäureantagonist^[55] bezeichnet werden. Um umfassende Untersuchungen der Substitutionseinflüsse auf die UV-Absorption der Chinoxaline **8-30** vornehmen zu können, wurden entsprechend substituierte Aniline mit hoher Variationsbreite hinsichtlich Art und Ringposition der Substituenten ausgewählt. Dadurch sollte es möglich sein, auch die Effekte von mehreren Substituenten bzw. von Substituentenkombinationen im aromatischen Ring auf das System abzuschätzen. Tabellen 1 und 2 zeigen eine Zusammenstellung der Substituenten im Aromaten für die synthetisierten *para*- bzw. mehrfach-substituierten Anilinochinoxaline **8-30**.

<i>p</i> -Anilinochinoline (R ³ , R ⁴ = H)	R ²	Ausbeute [%]
8	H	87
9	COOH	81
10	CONH-Alkyl	71
11	CO ₂ Et	84
12	CO ₂ <i>i</i> -Pr	81
13	CO ₂ <i>t</i> -Bu	67
14	COCH ₃	73
15	<i>i</i> -Pr	61
16	OMe	56
17	NMe ₂	64
18	NH-Aryl	69

Tabelle 1: Anilinochinoline **8-18** mit Substituenten in *para*-Stellung im Aromaten.

Anilinochinoline	R ²	R ³	R ⁴	Ausbeute [%]
19	2-CO ₂ -Alkyl	H	H	76
20	2-CO-Alkyl	H	H	61
21	2-CO ₂ H	4-F	5-F	77
22	2-F	4-F	6-F	63
23	2-CO ₂ H	4-OMe	5-OMe	64
24	3-OMe	4-OMe	5-OMe	60
25	2-OH	4-CO ₂ H	H	84
26	2-OH	4-CO ₂ -Alkyl	H	78
27	2-Cl	4-Cl	H	69
28	3-CF ₃	H	5-CF ₃	59
29	3-CO ₂ H	H	5-CO ₂ H	71
30	3-CO ₂ Me	H	5-CO ₂ Me	74

Tabelle 2: In *ortho*-Stellung bzw. mehrfach im Aromaten substituierte Chinoline **19-30**.

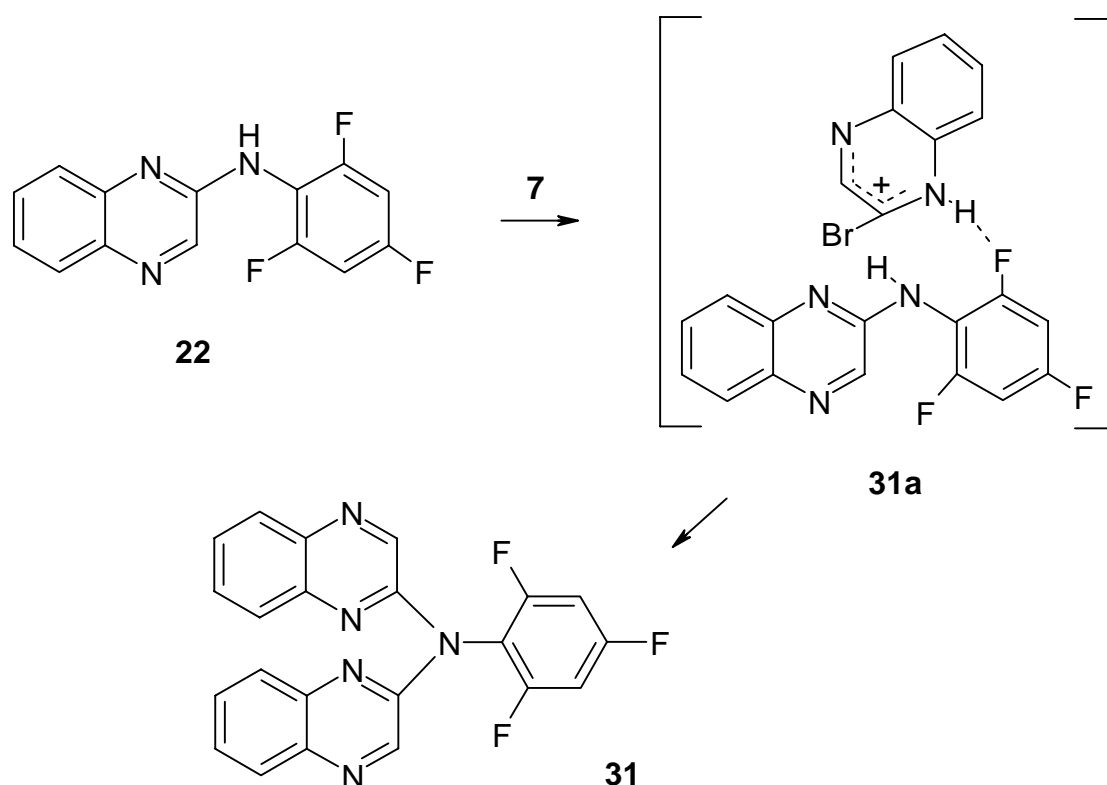
Die nucleophile Substitution der Chinoxaline **6** und **7** sollte, analog zur Benzolchemie, über einen Addition-Eliminierungs-Mechanismus verlaufen und ist durch die beiden Ringstickstoffatome aktiviert. Der bei der Reaktion entstehende Halogenwasserstoff kann zudem durch Protonierung des Stickstoffs N-1 katalytisch wirken und den Austritt des Halogens am C-2-Kohlenstoff beschleunigen.

Durch Wahl des mäßig polaren *n*-Propanols als Lösungsmittel konnte die Löslichkeit der Ausgangsverbindungen gewährleistet und zugleich erreicht werden, dass die etwas schwerer löslichen Anilinochinoxaline **8-30** im Verlauf der Reaktion als Produktniederschläge ausfallen und sich dadurch das Aufreinigungsverfahren wesentlich vereinfacht.

Mit dem Einsatz von 2-Bromchinoxalin (**7**) bietet sich die Möglichkeit, die nucleophile Substitutionsreaktion auch mit weniger reaktiven Anilinen unter analogen Bedingungen wie mit der Chlorverbindung **6** durchzuführen. So gelang mit Bromchinoxalin **7** die Synthese des unsubstituierten Anilinochinoxalins **8**, das uns als Stammverbindung dieses Strukturtyps als "Referenz" bei der Untersuchung der Substituenteneffekte auf die UV-Absorption diente, in sehr guten Ausbeuten (87 %). Mit Chlorchinoxalin **6** stellte sich selbst unter drastischen Bedingungen (Reaktionszeit 5h; DMF) keine Reaktion ein und Cheeseman^[56] benötigte eine aufwendige Methode und zusätzliche Säurekatalyse, die **8** in geringeren Ausbeuten (74 %) lieferte.

Auch stark desaktivierte Aniline wie 2-Amino-4,5-difluorbenzoesäure und 2,4,6-Trifluoranilin konnten mit Bromchinoxalin **7** zur Reaktion gebracht werden und ergaben die Anilinochinoxaline **21** und **22** in guten Ausbeuten (**21**: 77 %; **22**: 63 %). Dabei konnte bei der Umsetzung des 2,4,6-Trifluoranilins mit **7** eine Abhängigkeit von der Polarität des Lösungsmittels festgestellt werden: Wurde DMF anstelle von *n*-Propanol als Lösungsmittel verwendet, so konnte bei äquimolaren Verhältnissen der Ausgangsverbindungen unter analogen Bedingungen (80 °C; 4 h), die Bildung des disubstituierten Anilins **31** beobachtet werden, während bei der Reaktion in *n*-Propanol nur **22** erhalten worden war (Schema 3). Das interessante Ergebnis ist auf den polaren aprotischen Charakter des Dimethylformamids^[57] zurückzuführen, das keine Solvation über Wasserstoffbrücken ausbildet und so die Nucleophilie des Anilins erhöht.

Liegt das Chinoxalin, wie zuvor angedeutet, durch den Bromwasserstoff am Ringstickstoff protoniert vor, so kann eine Wechselwirkung zwischen diesem Proton des Chinoxalin-Ringstickstoffs und den Fluor-Atomen in *ortho*-Position des Anilins angenommen werden, die als eine "Vororientierung" dem Angriff an ein erstes, insbesondere aber an ein zweites Chinoxalin-Molekül förderlich ist.



Schema 3: Vorschlag für den Reaktionsmechanismus zur Bildung des disubstituierten Anilins **31**.

In zwei weiteren Experimenten mit DMF als Lösungsmittel setzten wir jeweils 1.5 bzw. 3 Äquivalente Anilin ein, und konnten im ersten Versuch ein Gemisch von **22** und **31**, im zweiten lediglich die mono-substituierte Verbindung **22** isolieren. Diese erwarteten Resultate über die Abhängigkeit von der Nucleophilkonzentration lassen im Hinblick auf die Bildung von **31** den Schluss zu, dass eine bestimmte Konzentration an freiem Anilin gegenüber dem mono-substituierten **22** notwendig ist, um nicht die

Weiterreaktion von **22** zu **31** zu begünstigen. Tabelle 3 gibt diese Versuchsreihe zusammenfassend wieder.

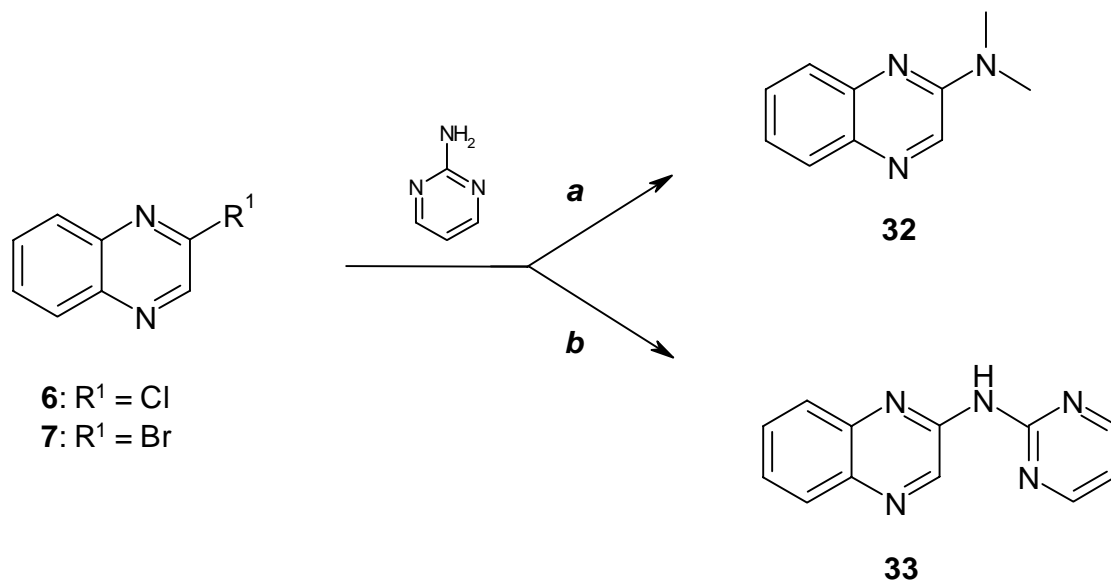
Lösungsmittel	Äquivalente ^[a] 2,4,6 Trifluoranilin zu 7	Ausbeute (%)	
		22	31
<i>n</i> -PrOH	1:1	63	-
DMF	1:1	-	23
DMF	1.5:1	7	13
DMF	3:1	61	-

Tabelle 3: Ausbeuten zu den Anilinen **22** und **31**; [a]: Reaktionsbedingungen; 80 °C, 4h.

Sehr auffällig ist bei der Verbindung **31** im ¹H-NMR-Spektrum die starke Tieffeldverschiebung der Protonen in 3-Stellung an den Chinoxalinyll-Gruppen im Vergleich zur Signallage des Protons H-3 im mono-substituierten Anilin **22** ($\delta_{\text{H-3}} = 8.65$ ppm), (**31**: $\delta_{\text{H-3}} = 10.32$ ppm). Während für die chemische Verschiebung dieser Protonen die Nachbarschaft zu den Heteroatomen ausschlaggebend sein sollte, sind für die stärkere Tieffeldverschiebung der anderen heteroaromatischen Protonen eher sterische Einflüsse durch die Nähe der Chinoxalin-Ringe zueinander anzunehmen.

π -elektronenarme Heteroaromaten, wie das 2-Aminopyrimidin, sind jedoch zu schwache Nucleophile, als dass die Reaktion mit Bromchinoxalin **7** zu **33**, auch bei Variation des Lösungsmittels (*n*-PrOH \rightarrow DMF) unter forcierten Reaktionsbedingungen (80 °C \rightarrow 160 °C; 3 h \rightarrow 5 h) eintreten würde (Schema 4). Hingegen wird unter diesen Bedingungen 2-(N,N-Dimethylamino)chinoxalin (**32**)^[58] in 62% Ausbeute gebildet, was auf eine Reaktion von **7** mit dem Lösungsmittel DMF hindeutet. In der Literatur sind einige Beispiele nucleophiler Substitutionen von DMF unter Einwirkung von Säure^[59a] und Base^[59b] beschrieben. Die Bildung von **32** erfordert keinen Basen- bzw. Säurezusatz, da die Dimethylamino-Gruppe des Dimethylformamids ein stärkeres Nucleophil als das 2-Aminopyrimidin ist. Die hohe Reaktionstemperatur sowie die

Konzentration begünstigen den Prozess, der durch die Spaltung der C-N-Bindung im Dimethylformamid-Molekül irreversibel wird.



Schema 4: Reaktionsverlauf der Umsetzungen mit 2-Aminopyrimidin; Methode **a**: **7**, DMF, 160 °C, 5h; Methode **b**: **6**, **7**, THF, CsF, 18-Krone-6, RT, 24h.

Von Makino et. al.^[60] wurde eine Methode beschrieben, um selektiv π -elektronenarme Chlorheterocyclen zu fluorieren und bioaktive Substanzen zu erhalten. Das Fluor wird in Form des reaktiven Salzes CsF eingesetzt und die Nucleophile des freien "nackten" Fluorids durch Maskierung des Cäsium-Kations mit katalytischen Mengen Kronenether-18 beträchtlich erhöht. Bei dichlorierten Heteroaromaten konnte, wenn zusätzlich ein weiteres Nucleophil zugesetzt und zur Reaktion angeboten wurde, sowohl der Einbau von Fluor als auch dem Nucleophil beobachtet werden. Für unsere Reaktion, mit nur einer Substitutionsposition im Chinoxalin, bedeutete das, die Konzentration an 2-Aminopyrimidin (0.5 \rightarrow 3  quiv.) zu erhöhen und die des C siumfluorids (12 \rightarrow 6  quiv.) wesentlich abzusenken, um die Bildung von **33** gegenüber der eines 2-Fluorchinoxalins zu favorisieren. Durch die Modifikation erhielten wir, ausgehend von **6**, ausschließlich **33** in einer Ausbeute von 13 %, bei Verwendung von **7** jedoch nur geringfügig verbesserte Ausbeute-Resultate (18 %). Angesichts dieses Ergebnisses ist offensichtlich die Art des angreifenden Nucleophils,

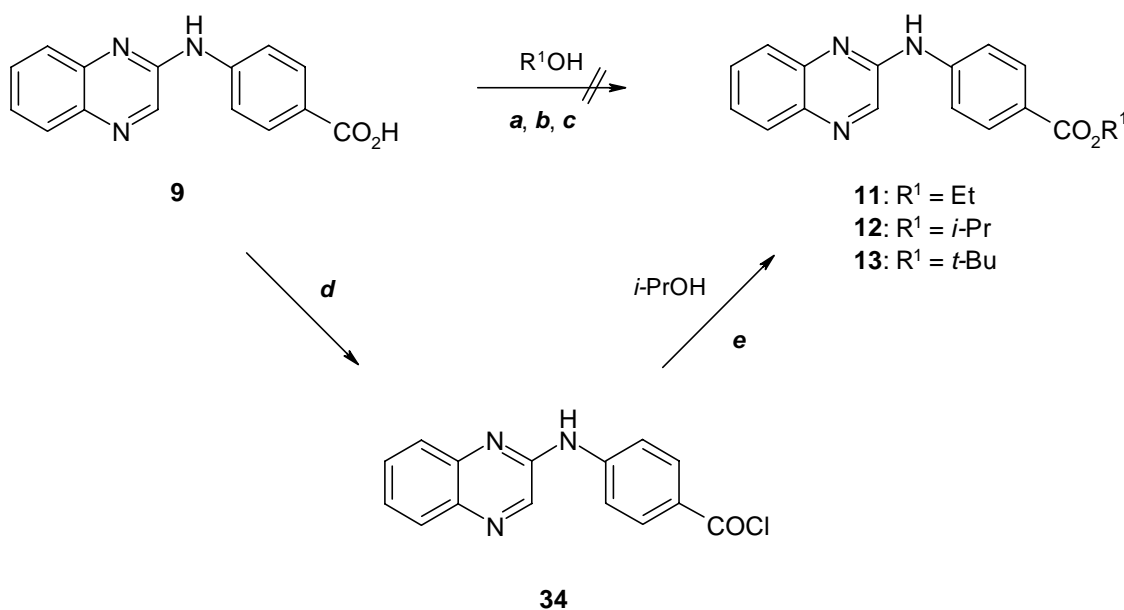
Fluorid versus 2-Aminopyrimidin, von der Konzentration der aktiven Spezies abhängig und weniger geprägt von der Stärke des Nucleophils. Die eingesetzte katalytische Menge an Kronenether-18 bedingt daher maßgeblich die geringe Konzentration "aktiver" Fluoridionen und führt durch die höhere Amin-Konzentration zur Bildung des Substitutionsproduktes **33**.

2.1.2.1 Derivatisierung der 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure (**9**)

Die Derivatisierung der Aminbenzoesäuren **9**^[61] und **25** erschien sinnvoll, da die Anwendung von Lichtschutzfiltern mit freier Säurefunktion in kosmetischen Formulierungen die Problematik möglicher Wechselwirkungen durch chemische Reaktionen birgt. Diese können z. B. zur Salzbildung und Abscheidung der Filtersubstanz oder zur Agglomeration von anorganischen Pigmenten (ZnO, TiO₂)^[62] führen, und damit wesentlich die Effizienz dieser empfindlichen Systeme beeinträchtigen. Derartige unerwünschte Eigenschaften treten im Allgemeinen bei der Verwendung von Säurederivaten, wie Ester oder Amide, nicht auf, und zugleich ist die Löslichkeit dieser Verbindungen im Vergleich zur Säure wesentlich verbessert, da vielfach Ester ein Grundbestandteil der Formulierungen darstellen.

Für die Experimente zur Veresterung bot sich insbesondere die 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure (**9**) an, deren geringe Löslichkeit in Alkoholen einer Formulierung in höheren Gewichtsanteilen entgegen stand. Zahlreiche Methoden zur Steigerung der Reaktivität von Carbonsäuren in Veresterungsreaktionen sind bekannt^[46], ihre Anwendung ist jedoch von der Struktur der Reaktionspartner abhängig. Unsere Versuche (Schema 5, Methode *a* und *b*), eine Umsetzung von **9** mit einfachen aliphatischen Alkoholen R¹-OH (R¹ = Et, *i*-Pr, *t*-Bu) durch Katalyse mit Thionylchlorid^[63] oder *p*-Toluolsulfonsäure^[64] zu erzielen, waren nicht von Erfolg gekrönt. Auch eine Aktivierung der Carbonsäure **9** mit dem Kupplungsreagens DCC^[65] unter Basenkatalyse mit DMAP ergab mit verschiedenen Alkoholen nicht die Bildung der entsprechenden Ester **11**^[66], **12** und **13**, sondern lediglich N-Acylharnstoff-Addukte,

auf deren nähere Charakterisierung wir verzichteten. Dieses Ergebnis überrascht nicht und wird von Berichten aus den Arbeitsgruppen um Nicolaou^[65b] und Weavers^[65c] unterstützt, die bei ihren Veresterungsversuchen mit der DCC/DMAP-Kombination ebenfalls nur N-acylierte Harnstoffderivate als Hauptprodukte isolieren konnten.

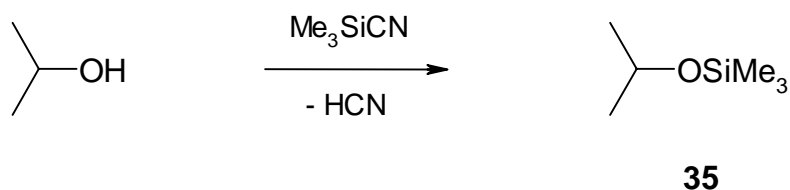


Schema 5: Übersicht zu den Veresterungsversuchen der Säure **9**; Methode **a**: SOCl₂, RF, 3h; Methode **b**: *p*-TsOH, RF, 6h; Methode **c**: DCC, DMAP, DMF, RT, 12h; Methode **d**: SOCl₂, RF, 4h; Methode **e**: DMAP, Et₃N, RF, 3h; *p*-TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin, RF = Rückfluß, RT = Raumtemperatur.

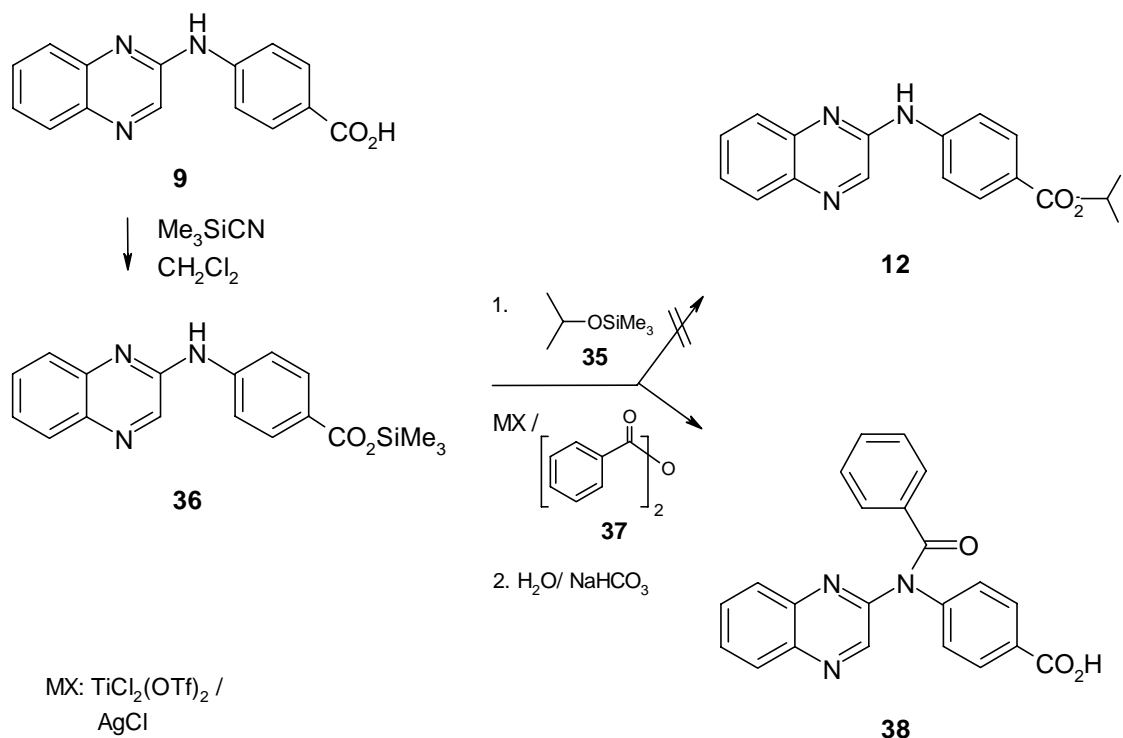
Wir entschlossen uns daher, die *p*-Aminobenzosäure **9** mit Thionylchlorid in das reaktive Säurechlorid **34** überzuführen, und setzten **34** anschließend mit Isopropanol in Gegenwart von DMAP/TEA um. Die spektroskopischen Analysen bestätigten die Bildung von **12**, die NMR-Daten wiesen jedoch eine erhebliche Verunreinigung mit **34** aus, und zudem war die Ausbeute der Reaktion (4 %) unbefriedigend.

In einem Versuch wollten wir prüfen, ob sich die Veresterungsmethode von Mukaiyama^[67], welche über die Bildung gemischter Anhydride als Zwischenstufen verläuft, auf die 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure (**9**) anwenden ließe. Das

Verfahren von Mukaiyama^[67] arbeitet mit den reaktiven Silyl-Derivaten **35**^[68] und **36** von Isopropanol und der Carbonsäure **9**. Für die Darstellung von **35** wird in der Literatur meist das Silylierungsreagenz Me_3SiCl verwendet, welches jedoch die Gegenwart eines *tert.* Amin zum Abfangen des Chlorwasserstoffs erfordert. Mit der Verwendung von Me_3SiCN konnten wir einen direkten Zugang zu **35** und **36** in hohen Ausbeuten (**35**: 88%; **36**: 94%) erreichen, da die Notwendigkeit einer Aufreinigung durch das gasförmige Kondensationsprodukt HCN entfällt.



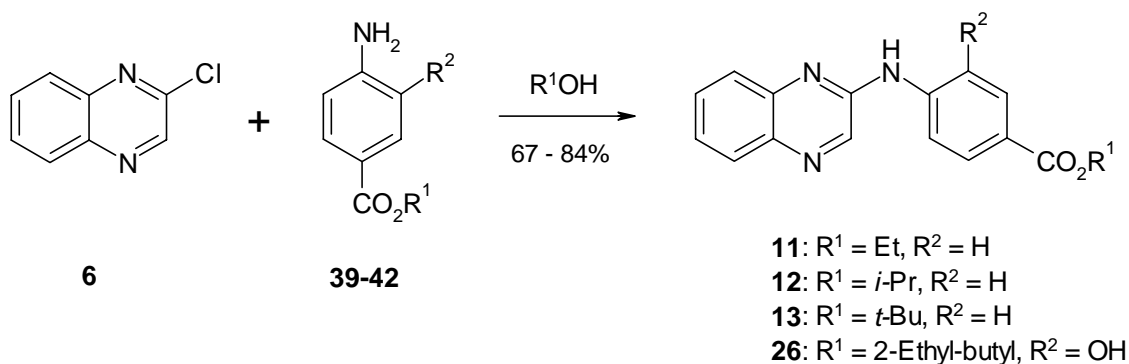
Die nachfolgenden Versuche zur Veresterung lieferten auch unter variierenden Reaktionsbedingungen (THF \rightarrow Dioxan, 20 °C \rightarrow 100 °C; 4 h \rightarrow 12 h) lediglich die N-benzoylierte Säure **38** in unterschiedlichen Ausbeuten. Die Ergebnisse lassen sich



Schema 6: Veresterungsversuch des Silylesters **36** mit **35** unter Lewis-Säure-Bedingungen.

durch die Annahme erklären, dass der *in situ* gebildete Lewis-Säure-Katalysator ($\text{AgOTf/TiCl}_4 \rightarrow \text{TiCl}_2(\text{OTf})_2/\text{AgCl}$) die Spaltung des Benzanhydrids **37** bewirkt und ein reaktives Benzoyl-Derivat generiert. Dieses greift direkt an der Amino-Gruppe des Esters **36** an und bildet einen intermediären Silylester. Das Beenden der Reaktion durch basische Hydrolyse führt zur Entstehung der Säure **38** infolge der Abspaltung der Silylgruppe aus dem Ester.

Aus zeitlichen Gründen beendeten wir die Versuche zur Veresterung von **9** und gingen zu einer direkten Veresterung der *p*-Aminobenzoesäuren über. Mit dieser Vorgehensweise konnte für die gesamte Reaktionssequenz höhere Ausbeuten sichergestellt werden. Die Ester **39**^[69a], **40**^[69a, b], **41**^[70] und **42** konnten durch Thionylchlorid-katalysierte Veresterung^[63b] von 4-Aminobenzoesäure, 4-Amino-3-hydroxybenzoesäure (zu **42**) bzw. *p*-Nitrobenzoesäurechlorid (zu **41**) in guten Ausbeuten erhalten werden. Die anschließenden Kupplungsreaktionen der Ester **39-42** mit 2-Chlorchinoxalin (**6**) gelangen unter analogen Bedingungen (4 h; 80 °C) ebenfalls in hohen Ausbeuten mit den korrespondierenden Alkoholen als Lösungsmittel.



2.1.3 Synthese von Aminomethyl- und Methylaminochinoxalinen

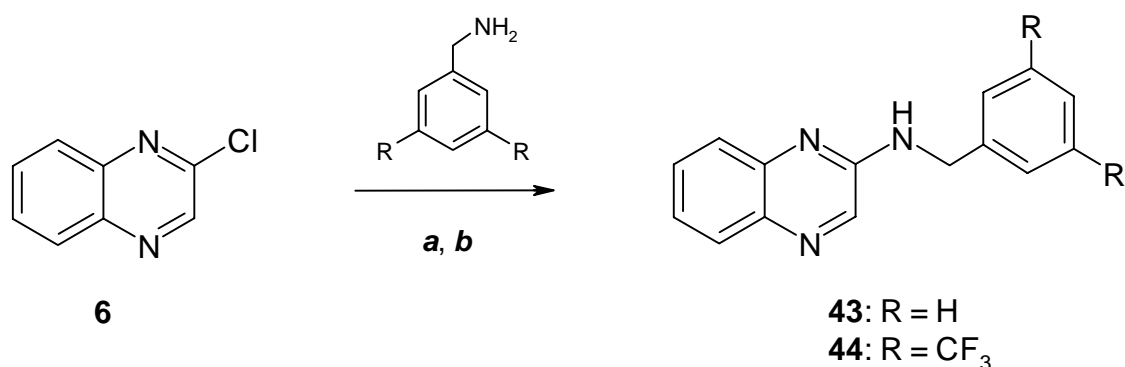
2.1.3.1 Darstellung von 2-(Benzylamino)-chinoxalinen

Nach der Substituentenvariation im Aromaten des Strukturtyps der Anilinochinoxaline **8-30** stellte sich die Frage, wie entscheidend die verbrückende Position der Amino-Gruppe zwischen hetero- und carbocyclischem Aromat in Bezug auf die UV-Absorption ist. In Anlehnung an diesen Strukturtyp sollte daher versucht werden, eine Methylen-Gruppe (-CH₂-) zwischen

- Aromat und Amino-Gruppe
- Chinoxalin und Amino-Gruppe

einzuführen und die Auswirkungen auf die Absorption im UV-Bereich untersucht werden.

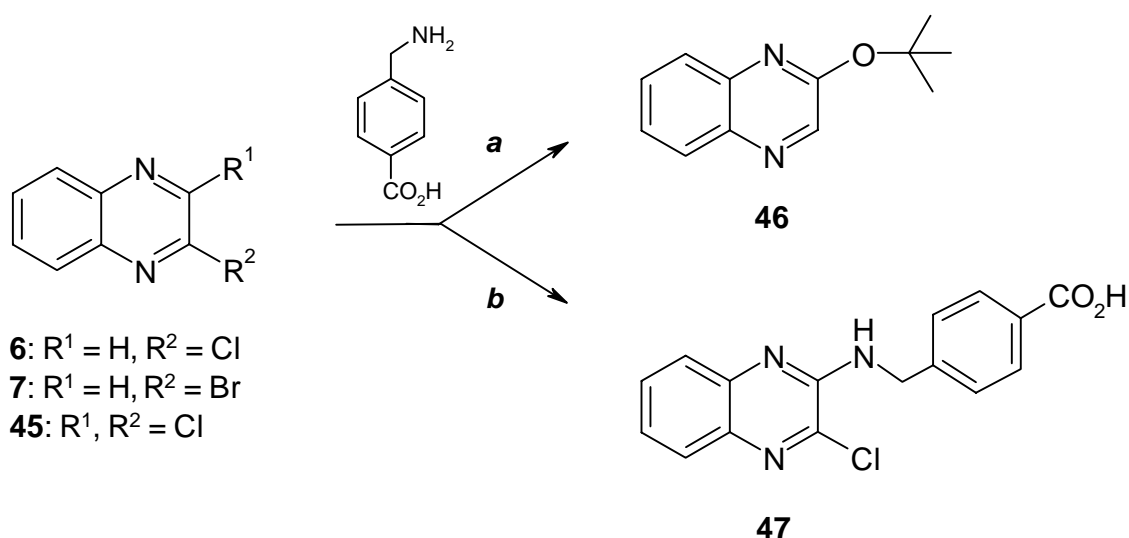
Für die Darstellung der 2-(Benzylamino)-chinoxaline **43-44** konnten wir von den 2-Halogenochinoxalinen **6** und **7** ausgehen und diese mit den entsprechenden Benzylaminen umsetzen. Dabei war zu erwarten, dass die Nucleophilie der Amino-Gruppe des Benzylamins im Vergleich zu Anilinen höher sein und der Reaktionsablauf weniger drastische Bedingungen beanspruchen würde.



Schema 7: Darstellung der Aminomethylchinoxaline **43** und **44**. **43**: Methode **a**: Benzylamin als Lösungsmittel; **44**: Methode **b**: Bis-(3,5-trifluormethyl)-benzylamin, *n*-PrOH, RF, 12h.

Da Benzylamin eine Flüssigkeit ist, konnte die Reaktionskomponente als Lösungsmittel und zugleich in höherer Konzentration eingesetzt werden (Schema 7, Methode *a*). Die nahezu vollständige Umsetzung (94 %) zu **43** ist offensichtlich mit der Abwesenheit eines Lösungsmittels zu begründen, da Experimente unter vergleichbaren Bedingungen (Kap. 2.1.2) mit den Anilinen niedrigere Ausbeuten ergaben.

Deutlich herabgesetzt ist die Reaktivität der 4-(Aminomethyl)-benzoesäure gegenüber dem unsubstituierten Benzylamin und die Variation der Konditionen (160 °C; 12 h/DMF) bleibt ebenso ohne Effekt wie die Verwendung von **7** anstelle des 2-Chlorchinoxalins (**6**). Auch die Anwendung von KO*t*-Bu/Dioxan (Schema 8, Methode *a*) aktiviert die Benzoesäure nicht ausreichend für eine Reaktion, sondern das *tert*Butylation agiert selbst als Nucleophil und bildet mit dem Chinoxalin **6** den Ether **46**. Zweierlei Gründe erklären das überraschende Ergebnis: Die Carboxyl-Gruppe der 4-(Aminomethyl)-benzoesäure ist der bevorzugte Angriffsort für eine Base und selbst zwei Äquivalente KO*t*-Bu aktivieren offensichtlich nicht die Amino-Gruppe durch die Protonenabstraktion. Zugleich ist das *tert*Butylation sterisch nicht so anspruchsvoll, als dass es nur als Base und nicht auch als Nucleophil reagieren könnte.



Schema 8: Kupplungsversuche der 4-(Aminomethyl)-benzoesäure mit dem Chinoxalin; Methode *a*: **6**, **7**, KO*t*-Bu, Dioxan; RF, 4h; Methode *b*: **45**, THF, CsF, 18-Krone-6, RT, 24h.

Die bei der Darstellung von **33** erfolgreich angewandte Methode mit CsF/Krone-18 ist in Kombination mit **7** und 4-(Aminomethyl)-benzoesäure nicht effizient, jedoch kann mit 2,3-Dichlorchinoxalin (**45**)^[52a] das analoge, in 2-Position chlorierte Produkt **47** erhalten werden. Erst der elektronenziehende Effekt des zusätzlichen Chlor-Substituenten aktiviert die C-2-Position im Chinoxalin ausreichend für den nucleophilen Angriff. Eine Zwischenstellung in der Reaktivitätsabstufung Benzylamin→4-(Aminomethyl)-benzoesäure nimmt das Bis-(3,5-trifluormethyl)-benzylamin ein, das mit **6** in *n*-PrOH in guten Ausbeuten (72 %) zu **44** reagiert. Der induktive Effekt der zwei Trifluormethyl-Substituenten^[71] in *meta*-Stellung zur Aminomethyl-Gruppe wirkt vorwiegend auf die σ -Elektronen des Systems und beeinflusst daher nur in geringem Maße die Nucleophilie der Amino-Gruppe.

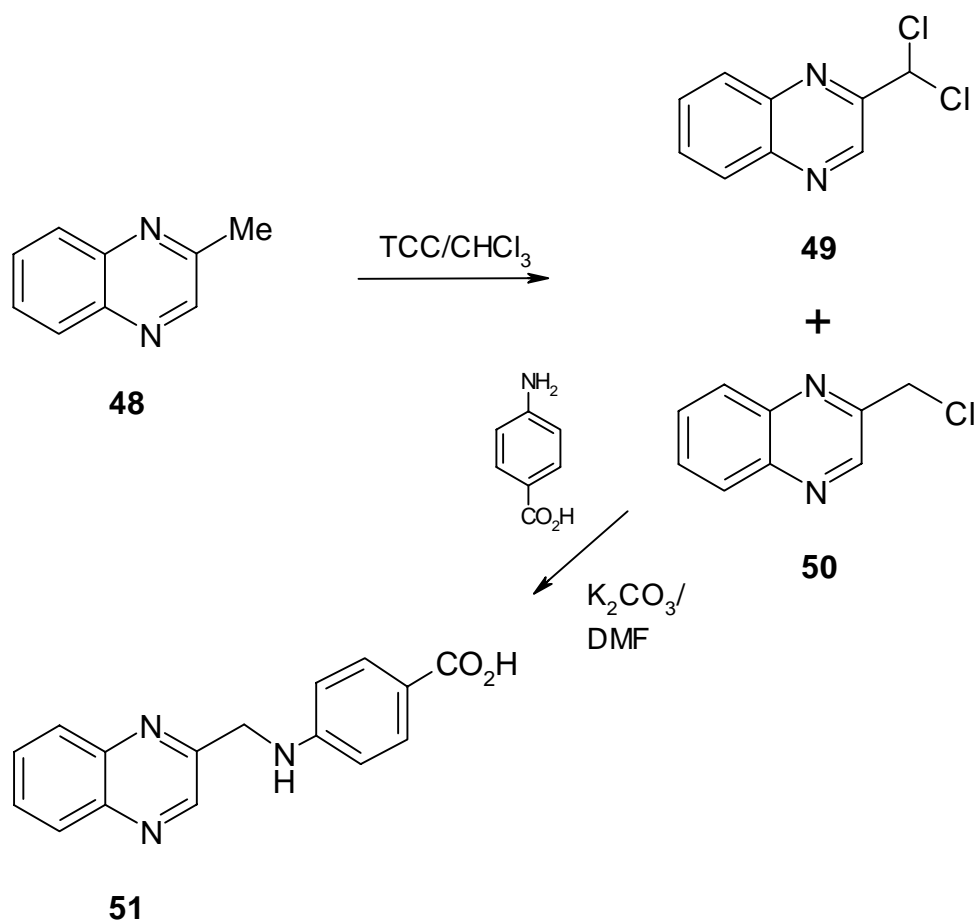
2.1.3.2 Synthese der 4-[(Chinoxalin-2-ylmethyl)-amino]-benzoesäure (**51**)

Im Gegensatz zu den Amino-benzylierten Chinoxalinen **43**, **44** und **47** ist für die Synthese von **51** die Verknüpfungsposition Amino-/Methylen-Gruppe sinnvoll. Dadurch konnten wir die 4-Aminobenzoesäure als nucleophile Komponente einsetzen, zugleich wurde jedoch die Synthese eines entsprechend reaktiven Methylchinoxalins erforderlich. Die Seitenkettenhalogenierung von Methylchinoxalin **48** mit Trichlor-*isocyanursäure* (TCC) als Chlorierungsmittel sollte uns einen effizienten Zugang zu einem reaktiven Derivat **50** ermöglichen. Das Reagenz TCC wird als außerordentlich effektiv bei der Chlorierung von N-Heterocyclen^[72] beschrieben. Dabei ist zu erwarten, dass nach der Erstsitution auch die di- bzw. trichlorierten Methylchinoxaline entstehen, deren Bildung oftmals bei Seitenkettenhalogenierung beobachtet wird. Auch bei unter-stöchiometrischem Einsatz von Trichlor-*isocyanursäure* (**48**:TCC = 1:0,4) kann die Bildung des Dichlormethylchinoxalins **49** nicht vollständig unterdrückt werden und fällt als Nebenprodukt geringer Ausbeute (13 %) an.

Bei der sich anschließenden Umsetzung mit *p*-Aminobenzoesäure zeigt das hydrolyseempfindliche **50** keine Reaktion, bei erhöhten Temperaturen kann lediglich

Zersetzung festgestellt werden. Um den Grad der Rückbildung zu 2-Methylchinoxalin **48**, insbesondere in protischen Lösungsmitteln bei erhöhten Temperaturen, gering zu halten, muß die nucleophile Substitution unter milden Bedingungen durchgeführt werden, was durch die Kombination K_2CO_3 /DMF erreicht werden kann. Zwar ist die Ausbeute (37%) an **51** nur moderat zu nennen, doch kann unter diesen Bedingungen unumgesetztes **50** zurückgewonnen werden, wodurch sich der Umsatz der Reaktion verbessert.

Unser Verfahren bietet einen direkten Zugang zu Verbindungen des Strukturtyps **51**, während eine ältere Methode von Djudovic^[73] einen zusätzlichen Reaktionsschritt benötigt und mit der Verwendung des äußerst instabilen 2-Chinoxalincarbaldehyds einen weiteren Nachteil besitzt.



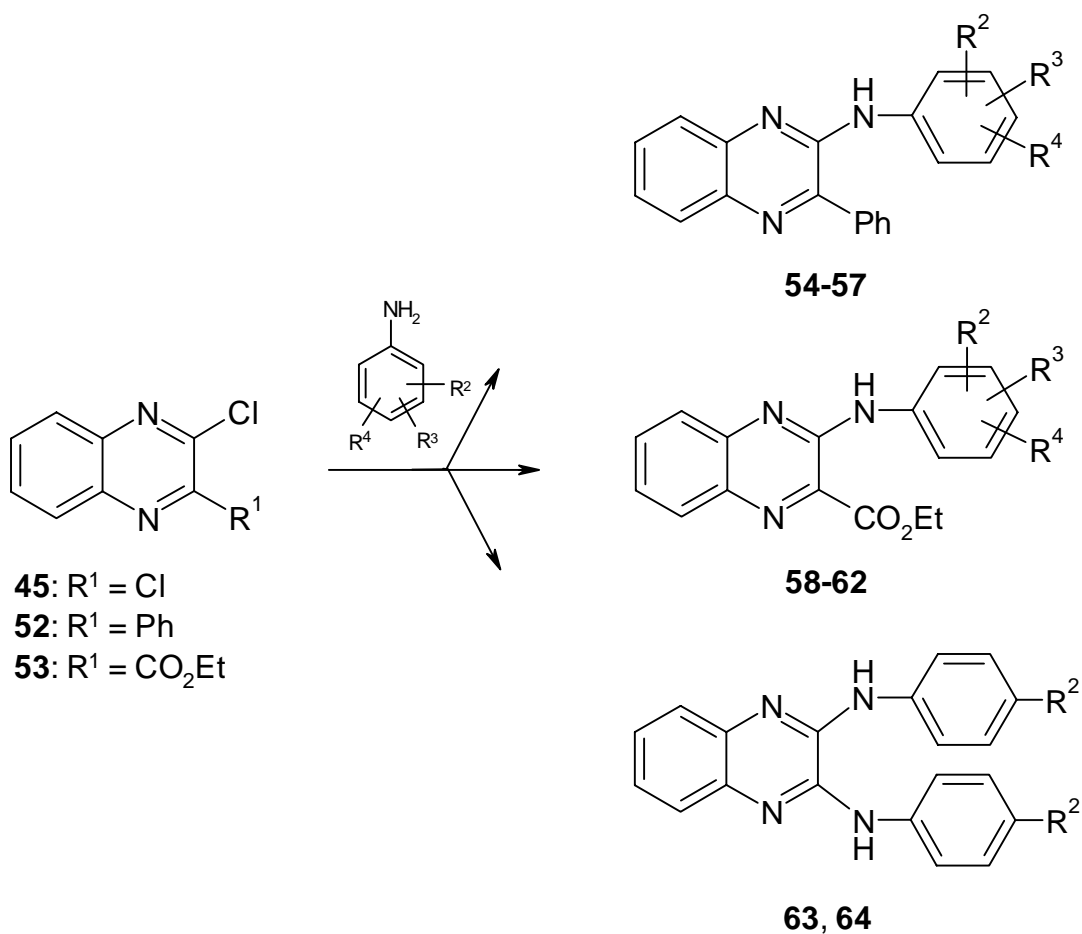
2.1.4 Chinoxaline mit Substituenten in 3-Position

Auf Basis der mono-substituierten Anilinochinoxaline sollten die erlangten Kenntnisse über die UV-Absorption und die bestimmenden Substituenteneinflüsse des Systems genutzt werden, um die Untersuchungen von Chinoxalinen mit einem Substituenten in 3-Stellung durchzuführen. Der spezifische Einfluss dieser Substituenten sollte dadurch einfacher erkennbar und verständlicher werden. Die Substituenten wurden aufgrund ihrer elektronischen Natur gewählt, und stehen über freie Elektronenpaare bzw. über ihr π -Elektronensystem mit dem des Chinoxalins in Konjugation. Nachfolgend sollen die Synthese der Anilinochinoxaline mit einem

- Phenyl-
- Ethoxycarbonyl- und
- Anilino-Substituenten

in 3-Position besprochen werden.

Analog zur Vorgehensweise beim Aufbau der Anilinochinoxaline kann auch bei der Darstellung der 2,3-disubstituierten Derivate verfahren werden: Die Chlorverbindungen **45**, **52** und **53** werden vorzugsweise nach dem Verfahren von Carmack^[52a] aus den entsprechenden Chinoxalin-2-onen^[53] dargestellt.



In Abhängigkeit vom sterischen Anspruch der Substituentengruppe in 3-Stellung sind für die *ortho*-Substitution durch das aromatische Amin veränderte Reaktionsbedingungen, wie erhöhte Temperatur, verlängerte Reaktionszeiten und aprotische, polare Lösungsmittel (Tabelle 4), notwendig. Erwartungsgemäß sind die Ausbeuten für die 3-Phenyl-substituierten Anilinochinoxaline **54-57** (36-68 %) im Vergleich zu den Estern **58-62** (72-89 %) bzw. den mono-substituierten Verbindungen **8-30** (56-87 %) geringer, während die Dianilino-Verbindungen **63** und **64** in besseren Ausbeuten (69 und 71 %) isoliert werden können. Wesentlicher Grund hierfür ist bei den Derivaten **63** und **64** die geringere sterische Hinderung direkt am Chinoxalin, da der Aromat über eine Amino-Gruppe mit dem Heterocyclus verknüpft ist und der Angriff eines zweiten Anilinmoleküls aus sterischen Gründen weniger beeinträchtigt ist als bei den Verbindungen **54-57**.

Chinoxaline	R ²	R ³	R ⁴	Reaktions- bedingungen ^[a]	Ausbeute [%]
54	4-COOH	H	H	Dioxan, 8h	49
55	4-CO ₂ <i>i</i> -Pr	H	H	<i>i</i> -PrOH, 4h	68
56	2-COOH	4-OMe	5-OMe	<i>n</i> -PrOH, 4h	53
57	3-OMe	4-OMe	5-OMe	DMF, 9h	36
58	4-COOH	H	H	EtOH, 2h	78
59	4-COCH ₃	H	H	<i>n</i> -PrOH, 2h	89
60	2-COOH	4-OMe	5-OMe	<i>n</i> -PrOH, 3h	76
61	3-OMe	4-OMe	5-OMe	DMF, 6h	72
62	2-COOH	4-F	5-F	EtOH, 3h	78
63	4-CO ₂ <i>t</i> -Bu	H	H	<i>t</i> -BuOH	71
64	4-CO ₂ - 2-(Ethyl)hexyl	H	H	2-(Ethyl)- hexanol	64

Tabelle 4: Übersicht der 2,3-disubstituierten Chinoxaline; [a]: Durchführung aller Reaktionen unter Rückfluß.

Die höheren Ausbeuten bei den Chinoxalinen **58-62** sind durch eine gesteigerte Reaktivität am C-2-Atom für die nucleophile Substitution zu erklären, die auf den zusätzlichen elektronenziehenden Effekt der benachbarten Ester-Gruppe zurückzuführen ist.

Am Ende dieses Kapitels bleibt festzuhalten, dass durch eine abgestimmte Wahl der heterocyclischen Ausgangsverbindungen und der Versuchsbedingungen auf die Reaktivität der aromatischen Amine ein effizienter Zugang zu substituierten Anilinochinoxalinen möglich wurde. Dadurch konnte eine Vielzahl literaturunbekannter Anilinochinoxaline dargestellt werden, die eine breite Varianz der im Aromaten befindlichen Substituenten bezüglich der elektronischen Natur, der Anzahl und der Ringposition aufweisen.

2.1.5 Die UV-Absorption der Chinoxaline 8-30 und 54-64

2.1.5.1 Vorbemerkungen

Die Vielzahl von Natur^[74] - und Farbstoffen^[75] mit kondensiertem N-heterocyclischen Grundgerüst hat infolge der Strukturaufklärung auch zur intensiven Erforschung der elektronischen Natur dieser Moleküle beigetragen. Dabei sind die Elektronenspektren von Heterocyclen^[71, 76], im Vergleich zu den carbocyclischen Analoga, durch eine höhere Komplexizität gekennzeichnet, die durch Art und Position der Heteroatome im Ring und zusätzlich durch deren Interaktion mit Substituentengruppen bedingt ist.

Zahlreiche N-heterocyclische Verbindungen absorbieren im UV B/A-Bereich^[48, 49, 71, 76] ($\lambda = 280\text{-}400\text{ nm}$) und waren bei unseren Arbeiten der Anlass, sich näher und intensiver mit dem Absorptionsverhalten der Substanzklasse der Benzodiazine, insbesondere dem der Chinoxaline, zu beschäftigen. Das Absorptionsspektrum des Chinoxalins^[50] (Kap. 1.5, Abb. 3) weist ein Maximum bei $\lambda_{\text{max}} = 315\text{ nm}$ (*Isopropanol*) von hoher Intensität ($\pi \rightarrow \pi^*$ -Banden) auf. Die intensive $n \rightarrow \pi^*$ -Bande ($\lambda = 339\text{ nm}$ ^[51]) ist dieser Absorption vorgelagert, wobei der zweite, erwartete $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang des Chinoxalins bislang nur von Hochstrasser^[77] beobachtet wurde.

Umfassende experimentelle und theoretische Untersuchungen mit unterschiedlichen Methoden^[78] ermöglichten früh die exakte Zuordnung einzelner Übergänge in den Absorptions- und Emissionsspektren des Chinoxalins und einiger Alkyl-, Alkoxy-, bzw. Halogen-substituierter Chinoxaline^[50]. Dagegen finden sich in der Literatur keine Interpretationen über das Absorptionsverhalten höher substituierter Chinoxaline, wenngleich für einige Derivate Absorptionsdaten^[56, 79] bekannt sind.

Im Vergleich zu entsprechenden (Aza)-Naphthalin- Derivaten^[79d, 82] wirkt sich auch die 1,4-Substitution des Naphthalins mit Stickstoffatomen zum Chinoxalin insbesondere auf die $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergänge durch einen bathochromen Shift von $\lambda \sim 30\text{ nm}$ und eine Intensitätssteigerung von $\lg \epsilon \sim 3.5$ auf $\lg \epsilon \sim 4.0$ aus.

2.1.5.2 Die UV-Absorption der Anilino-Chinoxaline 8-30

Die Verbindungen der Strukturen **8-30** besitzen sehr charakteristische Absorptionsspektren mit zwei voneinander getrennten intensitätsstarken Absorptionsbereichen im UV B, bei Wellenlängen im Bereich $\lambda \sim 280\text{-}315\text{ nm}$ ($\lg \varepsilon \sim 4.5$), und im UV AI bei $\lambda \sim 375\text{ nm}$ ($\lg \varepsilon \sim 4.0$).

Die UV B-Absorption der Anilinochinoxaline **8-30** ist das Resultat der einzelnen Strukturbestandteile dieser Verbindungen und wird im wesentlichen durch die Eigenabsorption des Chinoxalins und des Anilins aufgebaut.

Die Absorptionsbande im UV A-Bereich ist die Folge der starken konjugativen Aufweitung des Chinoxalin-Systems durch die Phenyl-substituierte Amino-Gruppe und ist auf die starke Rotverschiebung der $\pi \rightarrow \pi^*$ -Banden zurückzuführen. Der elektronenreichen Amino-Gruppe kommt dabei eine Schlüsselrolle zu. Dies verdeutlicht der Vergleich der UV A-Absorptionsdaten des 2-Dimethylaminochinoxalins **32**^[58] ($\lambda = 371\text{ nm}$; $\lg \varepsilon \sim 3.67$) mit dem Anilinochinoxalin **8** ($\lambda = 379\text{ nm}$; $\lg \varepsilon \sim 3.88$). Die Phenylsubstitution der Amino-Gruppe in **8** bewirkt nur eine minimale bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums gegenüber **32**, sorgt jedoch für eine deutliche Erhöhung der Absorptionsintensität.

2.1.5.3 Substituenteneffekte in den Strukturen 8-30

Unter dem Gesichtspunkt der Konzeption von Lichtschutzfiltern konnte die Absorption des Grundkörpers dieser Verbindungsklasse, dem unsubstituierten Anilinochinoxalin **8**, im UV B- und UV AI-Bereich als Breitbandabsorption bezeichnet werden. Um dem Aspekt einer effizienten Absorption im gewünschten UV-Bereich Rechnung tragen zu können, hatten wir uns bei der Syntheseplanung weiterer Derivate auf eine Auswahl von Substituenten im Anilin-Ring konzentriert, die geeignet erschienen, aufgrund der unterschiedlichen elektronischen Natur Aussagen über den Einfluss auf die UV-Absorption zu ermöglichen.

Der elektronische Einfluss der Substituenten wird durch die Art, ob im Substituenten Kohlenstoff- oder Heteroatome vorhanden sind, durch die Position im Anilin-Ring und durch ihre Anzahl bestimmt. Erwartungsgemäß sind die Veränderungen der Absorptionsbandenstruktur und -intensität bei Substituenten mit Heteroatomen (und freien Elektronenpaaren) durch die Kombination induktiver und mesomerer Effekte^[71] am größten und kommen durch die Aufhebung der entarteten Molekülzustände infolge einer erniedrigten Molekülsymmetrie^[82, 83] zustande. Zunächst wollten wir das Absorptionsverhalten *para*-substituierter Anilinochinoxaline untersuchen und anschließend die Untersuchungen auf *ortho*- bzw. polysubstituierte Derivate ausdehnen. Besondere Gewichtung lag, wie aus Tabelle 5 ersichtlich, auf Verbindungen mit einer substituierten Carbonyl-Gruppe (COR⁴) in *para*-Position.

<i>p</i> -Anilinochinoxaline (R ³ , R ⁴ = H)	R ²	λ _{1,Max} [nm] (lg ε)	λ _{2,Max} [nm] (lg ε)
8	H	282 (4.30)	379 (3.88)
9	COOH	302 (4.48)	374 (4.00)
10	CONH-Alkyl	303 (4.53)	377 (4.12)
11	CO ₂ Et	305 (4.58)	373 (4.20)
12	CO ₂ <i>i</i> -Pr	307 (4.59)	374 (4.23)
13	CO ₂ <i>t</i> -Bu	306 (4.58)	374 (4.21)
14	COCH ₃	314 (4.45)	375 (4.21)
15	<i>i</i> -Pr	287 (4.35)	382 (3.93)
16	OMe	291 (4.32)	386 (3.89)
17	NMe ₂	281 (4.32)	380 (3.86)
18	NH-Aryl	309 (4.21)	409 (3.95)

Tabelle 5: Zusammenstellung der untersuchten *para*-substituierten Anilinochinoxaline **8-18**.

Der Einfluss der Ringposition des Carbonyl-Substituenten bezüglich der Amino-Gruppe dominiert deutlich Form und Intensität der Absorptionsbande gegenüber dem Einfluss, der von zusätzlichen auxochromen Gruppen im Anilin ausgeht. Dabei ist die

Bandenform der Säurederivate **9-14**, **19-21**, **23**, **25**, **26**, **29** und **30** (**12**, **21**: Abb. 4) sehr charakteristisch. Die Absorptionsbanden sind sowohl im UV B- als auch UV A-Bereich infolge von Bandenüberlagerungen durch Doppelmaxima im Abstand von $\Delta\lambda \sim 15$ nm (UV B) bzw. $\Delta\lambda \sim 10$ nm (UV A) und annähernd gleicher Intensität gekennzeichnet.

Ein hypsochromer Shift von einzelnen, überlagerten Absorptionen in diesem Bereich verursacht diesen Effekt und es kommt zur Ausbildung der erwähnten Doppelmaxima. Dabei liegt das längstwellige Maximum sogar bei etwas höheren Wellenlängen ($\Delta\lambda \sim 1-5$ nm) als das des unsubstituierten Anilinochinolins **8**, während das geringfügig intensitätsstärkere zweite Maximum durchschnittlich um $\Delta\lambda \sim 7$ nm hypsochrom verschoben ist. Der Carbonyl-Gruppen-Substituent in *para*-Stellung wirkt ganz offensichtlich differenziert und nur auf einzelne Bereiche der langwelligeren UV A-Banden.

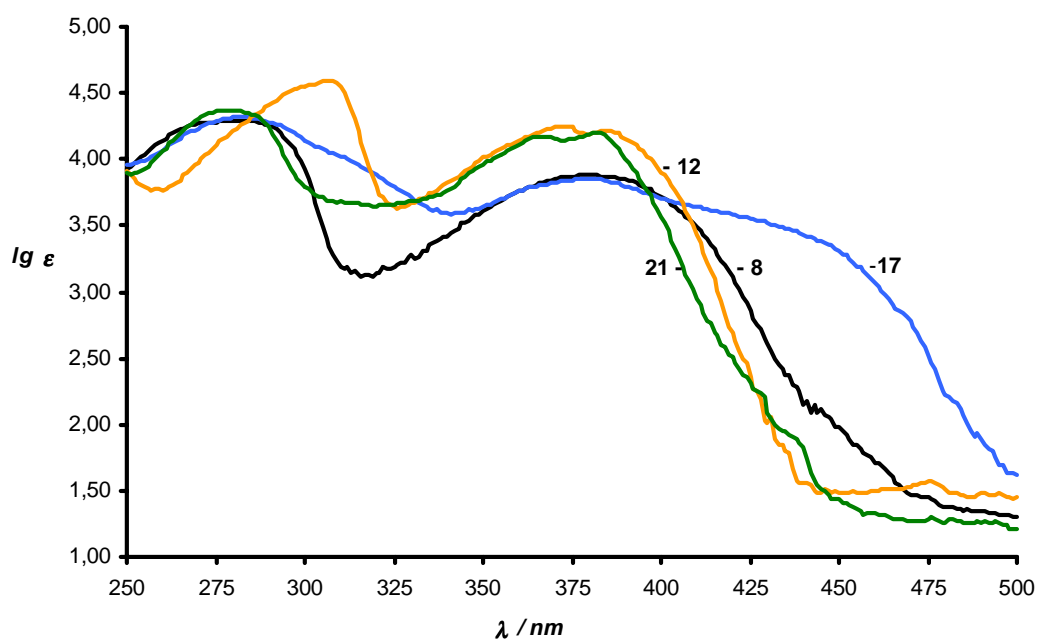


Abb. 4 Absorptionsspektrum der Chinoxaline **8**, **12**, **17** und **21**.

Die im UV B-Bereich liegende Absorption der in *para*-Position Carbonyl-substituierten Anilinochinoxaline **9-14** wird, wie zuvor erwähnt, durch die Überlagerung der Absorptionsbanden des Chinoxalins und Anilins hervorgerufen und ist häufig im kurzwelligeren Bandenbereich durch die Schulter einer weiteren Absorption flankiert. Im Vergleich zu dem Anilinochinoxalin **8** ist durch die *para*-Substitution der Aromaten mit der Carbonyl-Gruppe (COR^4) ein bathochromer Shift der UV B-Absorptionsbande von $\Delta\lambda \sim 15\text{-}34\text{ nm}$ in Abhängigkeit vom Substituenten R^4 der Carbonyl-Gruppe festzustellen. Während die Absorptionsbanden im langwelligen UV A-Bereich nur einen geringen Einfluss auf Lage und Intensität bei Variation des Restes R^4 der COR^4 -Gruppe zeigen, wird die UV B-Bande bei gleichbleibender Intensität in der Reihe $\text{R}^4 = \text{NH-Alkyl (10)} \cong \text{OH (9)} < \text{O-Alkyl (11-13)} < \text{Alkyl (14)}$ zunehmend bathochrom, entsprechend der mesomeren Wirkung der Gruppen, verschoben.

Bei entsprechend substituierten Carbonsäure-Derivaten^[76] ist eine ähnliche Reihung der Absorptionswellenlängen wie bei den Verbindungen **9-14** zu beobachten. Der Methyl-Substituent in **14** wirkt lediglich durch einem geringen hyperkonjugativen Beitrag und so sollte hier insbesondere der mesomere Effekt der Carbonyl-Gruppe in dem Absorptionsmaximum von $\lambda = 314\text{ nm}$ zum Ausdruck kommen.

Die beschriebenen Verhältnisse und deren Auswirkungen auf die Absorption bei den 4- COR^4 substituierten Chinoxalinen **9-14** kehren sich um, wenn sich der COR^4 -Substituent sich in *ortho*-Stellung zu der Amino-Gruppe befindet. Die Absorption im UV AI-Bereich liegt bei höheren, im UV B bei niedrigeren Wellenlängen in Bezug auf das unsubstituierte Chinoxalin **8**, d.h. bei diesen Derivaten ist ein Auseinanderdriften, bei den *para*-Carbonyl substituierten Chinoxalinen eine Annäherung der Bandenlagen relativ zueinander zu beobachten. Bandenlage, -intensität und -struktur in der UV-Absorption der Anthranilsäure-Derivate **19-21, 23** (**21**: Abb. 4) lassen keine sterischen Einflüsse^[84] der COR^4 -Substituenten in *ortho*-Stellung zur Amino-Gruppe erkennen (Tabelle 6). In umfangreichen Untersuchungen von mehrfach substituierten Benzolen und Farbstoffen bestätigte Heilbronner^[84] mit der Berechnung der Energie elektronisch angeregter Zustände die empirisch beobachtete Tatsache, dass die längstwellige Absorptionsbande von Donor-Akzeptor-Systemen in der Reihe *ortho* > *meta* > *para*-Substitution zunehmend bathochrom verschoben ist. Damit kann auch das Absorptionsverhalten der COR^4 -substituierten Anilinochinoxaline im längstwelligen

UV A-Bereich in Abhängigkeit von der Position der COR⁴-Gruppe erklärt werden. Danach genügt es, die Betrachtung auf die disubstituierte aromatische Struktureinheit der Chinoxaline **9-14**, **19** und **20** zu beschränken, die als ein aus den Teilsystemen Aromat, Amino-Gruppe (Donor) und Carbonyl-Substituent (Akzeptor) bestehendes Donor-Akzeptor-System aufgefasst werden kann.

Die Ergebnisse unterstützen unsere zuvor beschriebenen Beobachtungen bei den Derivaten **9-14**, **19-21**, **23**, **25**, **26**, **29** und **30** und sind im Einklang mit experimentellen Daten von Aminobenzoesäuren^[85], die ebenfalls in der Reihe *ortho* > *meta* > *para*-Substitution einen zunehmenden bathochromen Shift der längstwelligsten Absorption zeigen.

	R²	R³	R⁴	λ_{1,Max} [nm] (lg ε)	λ_{2,Max} [nm] (lg ε)
19	H	2-CO ₂ -Alkyl	H	272 (4.44)	386 (4.09)
20	H	2-CO-Alkyl	H	278 (4.39)	395 (4.14)
21	4-F	2-CO ₂ H	5-F	278 (4.37)	382 (4.19)
22	4-F	2-F	6-F	258 (4.27)	353 (3.78)
23	4-OMe	2-CO ₂ H	5-OMe	269 (4.41)	388 (4.17)
24	4-OMe	3-OMe	5-OMe	276 (4.33)	386 (3.56)
25	4-CO ₂ H	2-OH	H	291 (4.32)	383 (4.20)
26	4-CO ₂ -Alkyl	2-OH	H	291 (4.29)	381 (4.17)
27	4-Cl	2-Cl	H	281 (4.34)	365 (4.03)
28	H	3-CF ₃	5-CF ₃	249 (4.44)	359 (3.84)
29	H	3-CO ₂ H	5-CO ₂ H	287 (4.43)	375 (3.99)
30	H	3-CO ₂ Me	5-CO ₂ Me	288 (4.42)	368 (4.04)

Tabelle 6: In *ortho*-Position bzw. mehrfach im Aromaten substituierte Chinoxaline **19-30**.

In den Abbildungen 5 und 6 sind alle COR⁴-substituierten Anilinochinoline hinsichtlich ihrer Absorptionsmaxima im UV B-Bereich (Abb. 5) und AI- bzw. VIS-Bereich (Abb. 6) zusammengestellt.

Ein Methoxy-Substituent als Elektronendonator in *para*-Stellung zur Amino-Gruppe im Aromat (Substanz **16**) erhöht die Wellenlänge um $\Delta\lambda \sim 3$ nm, ein in dieser Position als Akzeptor anzusehender Fluor-Substituent erniedrigt die Absorption ($\Delta\lambda \sim 3$ nm) in dieser Größenordnung (Derivate **21** und **22**). Nach den Untersuchungen von Heilbronner^[84] sollten in *para*-Position substituierte Aniline, die zudem einen Hydroxy-Substituenten als Elektronendonator in *ortho*-Position besitzen, bei kürzeren Wellenlängen absorbieren als vergleichbare in 2-Stellung COR⁴ substituierte Derivate, und dies wird durch die Lage der längstwelligen Maxima bei den Derivaten **25** ($\lambda = 383$ nm) und **26** ($\lambda = 381$ nm) im Vergleich zu **19** ($\lambda = 386$ nm) und **20** ($\lambda = 395$ nm) bestätigt. Bei den Anthranilsäure-Derivaten **19-21**, **23** ist eine hypsochrome Verschiebung der UV B-Absorption gegenüber den entsprechenden *meta*- und *para*-substituierten Isomeren (Abb. 5 und 6) zu beobachten. Im langwelligen Bereich sind die UV B-Banden von breiten Schultern weiterer überlagerter Absorptionen gekennzeichnet.

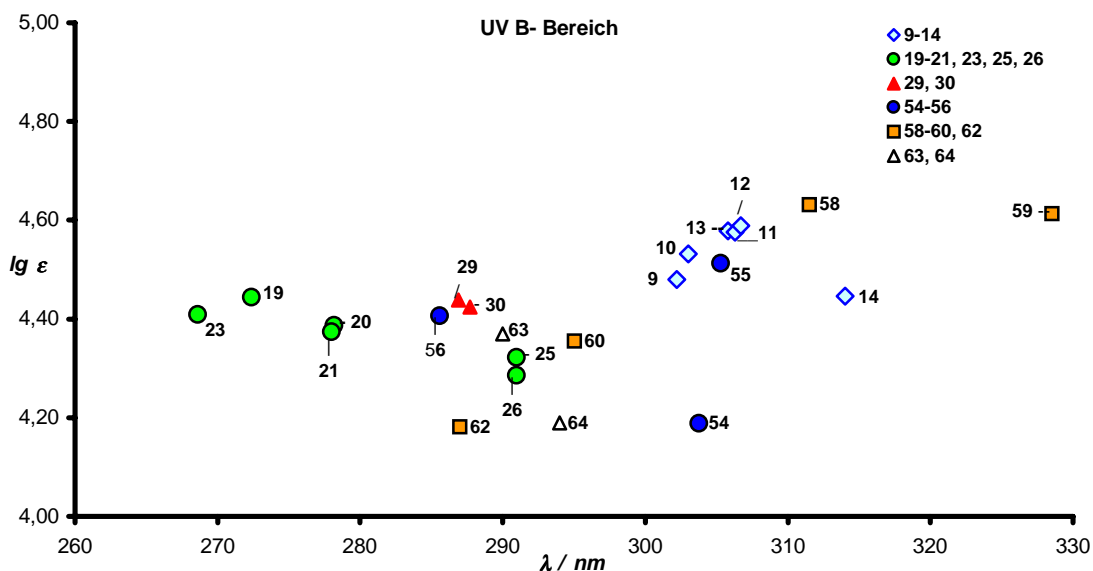


Abb. 5: Übersicht der UV B-Absorptionsmaxima und zugehörigen Intensitäten der im Aromaten Carbonyl-substituierten Anilinochinoline.

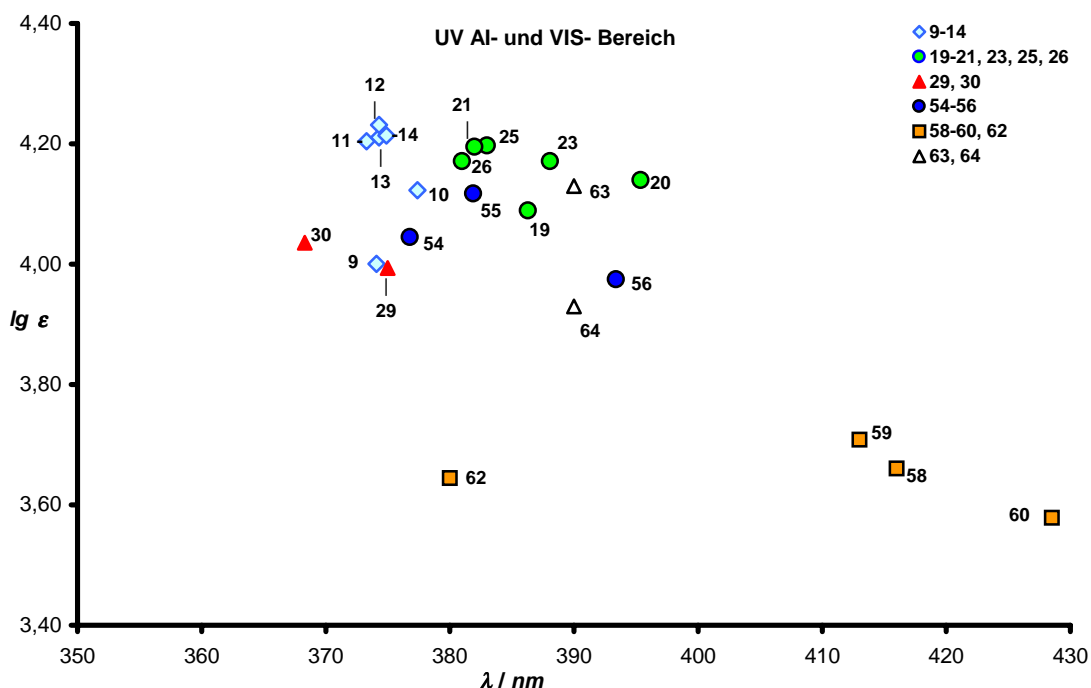


Abb. 6: Bandenlagen und -intensitäten im UV A-Bereich der Anilinochinoline mit Carbonyl-Gruppen im Aromaten.

Diese Absorptionen im Wellenlängenbereich von $\lambda \sim 285\text{-}295$ nm sind aufgrund der starken Überlagerung durch die Hauptbanden nicht näher zuzuordnen.

Eine Dimethylamino-Gruppe in *para*-Position des Aromaten verursacht starke Veränderungen der im UV B- und UV A-Bereich. Der Elektronendonator im Anilin verschiebt lediglich einzelne der überlagerten Banden stark bathochrom, beeinflusst jedoch nicht die Lage der Bandenmaxima im UV B ($\lambda = 281$ nm) bzw. UV AI ($\lambda = 380$ nm), wie der Vergleich mit der Absorption (UV B: $\lambda = 282$ nm; UV AI: $\lambda = 379$ nm) des unsubstituierten Anilinochinolin **8** verdeutlicht. Im Falle der Aminophenyl-Verbindung **18** ist durch die Konjugationserweiterung des Moleküls eine besonders ausgeprägte bathochrome Wellenlängenänderung festzustellen, die im UV B ($\lambda = 309$ nm) und im UV A-Bereich ($\lambda = 409$ nm) zu erkennen und von ähnlicher Größenordnung ist. In der Reihenfolge $\text{NR}_2 > \text{OMe} > \text{Alkyl} > \text{Cl} > \text{F}$ nimmt die Donor-Stärke der Gruppen erwartungsgemäß ab und in den hypsochromen Verschiebungen der längstwelligen UV AI- (**27**: R = Cl), aber auch der UV B-Absorption (**22**: R = F) kommt

der induktive bzw. geringe mesomere Charakter der Halogensubstituenten zum Ausdruck.

2.1.5.4 Effekte von Substituenten in 3-Stellung bei den Strukturtypen 54-64

Durch die Einführung von Molekülgruppen R^1 (**54-57**: $R^1 = \text{Ph}$; **58-62**: $R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$; **53, 54**: $R^1 = \text{NHAr}$) in *ortho*-Stellung zur Anilino-Gruppe absorbieren die Verbindungen **54-64** insgesamt bei höheren Wellenlängen. Die Größe der Wellenlängenzunahme ist von der elektronischen Natur der Molekülgruppe abhängig und für jede Absorptionsbande unterschiedlich. Induktive und mesomere Effekte bedingen den elektronischen Charakter der Substituenten und sind in ihren Auswirkungen nur schwer getrennt voneinander zu behandeln. Ein aus mehreren Atomen bestehender Substituent R kann auf verschiedene Weise wirken und z. B. bei den langwelligsten Banden einen schwachen, bei den Banden hoher Energie einen starken Effekt ausüben.

Dies äußert sich in einem sehr differenzierten Verhalten in Bezug auf Veränderungen der Wellenlängen und Intensitäten der einzelnen Absorptionsbanden.

Durch die Molekülgruppen R^1 direkt am Chinoxalin werden, wie zuvor erwähnt, in Abhängigkeit von der Art der Gruppe, die Bandenlagen der UV-Absorption der Verbindungen **54-64** bathochrom verschoben. Die Substituenten im Anilin beeinflussen durch ihre Art und Position maßgeblich die relativen Lagen der Banden im UV B- und UV AI-Bereich zueinander.

Für das erste Absorptionsmaximum ist bei den Verbindungen **54-57** (Tabelle 7; **55**: Abb. 7) ein bathochromer Shift von $\Delta\lambda = 2-17 \text{ nm}$, für das zweite nur eine Wellenlängenänderung von $\Delta\lambda = 3-8 \text{ nm}$ gegenüber den entsprechenden monosubstituierten Anilinochinoxalinen (**9, 12, 23** und **24**) zu beobachten, während die Intensitäten vergleichbare Werte zeigen. Dabei prägen die Anilin-Substituenten, ähnlich wie bei den mono-substituierten Chinoxalinen, die Absorptionsbanden. Die UV-Spektren der in *para*-Stellung mit Carboxyl-Gruppen substituierten Verbindungen **54** und **55** (Abb. 7) zeigen im Verlauf eine weitgehende Übereinstimmung, jedoch sind im

Unterschied zu den analogen Chinoxalinen **9** und **12** bei diesen Derivaten die charakteristischen Doppelmaxima der UV A-Bande nicht vorhanden. Entsprechendes gilt für **56** und **57**, wobei die Übereinstimmungen zu **23** und **24** in der UV-Absorption noch deutlicher zutage treten.

	R²	R³	R⁴	λ_{1,Max} [nm] (lg ε)	λ_{2,Max} [nm] (lg ε)
54	COOH	H	H	304 (4.59)	377 (4.14)
55	CO ₂ <i>i</i> -Pr	H	H	305 (4.51)	382 (4.12)
56	4-OMe	2-CO ₂ H	5-OMe	286 (4.41)	393 (3.97)
57	4-OMe	3-OMe	5-OMe	288 (4.26)	390 (3.83)

Tabelle 7: Substituentenmuster im aromatischen System der Chinoxaline **54-57**.

Eine Wellenlängenzunahme von $\Delta\lambda = 9\text{-}26$ nm und eine überwiegend gesteigerte Intensität für das erste Absorptionsmaximum ist bei den Chinoxalinen **58-62** (Tabelle 8; **58**: Abb. 7) im Vergleich zu den Derivaten **9**, **14**, **21** und **23-24** zu erkennen. Das zweite Maximum liegt mit einer Zunahme von $\Delta\lambda = 2\text{-}42$ nm bei deutlich höheren Wellenlängen, jedoch ist die Intensität dieser Bande wesentlich geringer. Im Gegensatz zu den 3-Phenyl-substituierten Anilinochinoxalinen **54-57** sind durch die Konjugationserweiterung die Veränderungen der Bandenlagen und -intensitäten bei den Verbindungen **58-62** im langwelligen UV AI-Bereich prägnanter. Die enorme Ausdehnung und Intensitätsabnahme dieser langwelligen Absorption deutet darauf hin, dass lediglich einige Bereiche von dem Substituenteneinfluss betroffen sind und mit einer bathochromen Verschiebung reagieren.

	R²	R³	R⁴	λ_{1,Max} [nm] (lg ε)	λ_{2,Max} [nm] (lg ε)
58	COOH	H	H	311 (4.63)	416 (3.66)
59	COCH ₃	H	H	329 (4.61)	413 (3.70)
60	4-OMe	2-CO ₂ H	5-OMe	295 (4.36)	429 (3.48)
61	4-OMe	3-OMe	5-OMe	296 (4.37)	426 (3.50)
62	4-F	2-CO ₂ H	5-F	287 (4.18)	380 (3.64)

Tabelle 8: UV-Absorption der Chinoxalinylderivate **58-62**.

Die Zweitsubstitution der Anilinochinoxaline in 3-Stellung mit einem weiteren Aminoaryl-Rest (Tabelle 9, **63**; Abb. 7) ist mit einer grundlegenden Veränderung der UV-Absorption verbunden. Die Absorptionsbereiche sind nicht mehr, wie bei den Verbindungen **8-30** oder den Derivaten **54-62**, klar gegeneinander abzugrenzen. Infolge der Ausdehnung und bathochromen Verschiebung der ursprünglichen Bereiche ist ein kontinuierlicher Übergang der einzelnen Absorptionen zu beobachten.

	R²	λ_{1,Max} [nm] (lg ε)	λ_{2,Max} [nm] (lg ε)	λ_{3,Max} [nm] (lg ε)
63	4-CO ₂ <i>t</i> -Bu	290 (4.37)	336 (4.45)	373 (4.18)
64	4-CO ₂ -2-(Ethyl)hexyl	294 (4.19)	337 (4.46)	372 (3.89)

Tabelle 9: UV-Absorption der 2,3 dianilierten Chinoxaline **63-64**.

Die Ester **63** (Abb. 7) und **64** besitzen im UV-Bereich $\lambda \sim 323-336$ nm zwei ähnlich intensitätsstarke Maxima, die im kurzwelligen von einer Absorptionsbande mit einem Bandenmaximum schwächerer Intensität bei $\lambda \sim 291$ nm flankiert werden. Die

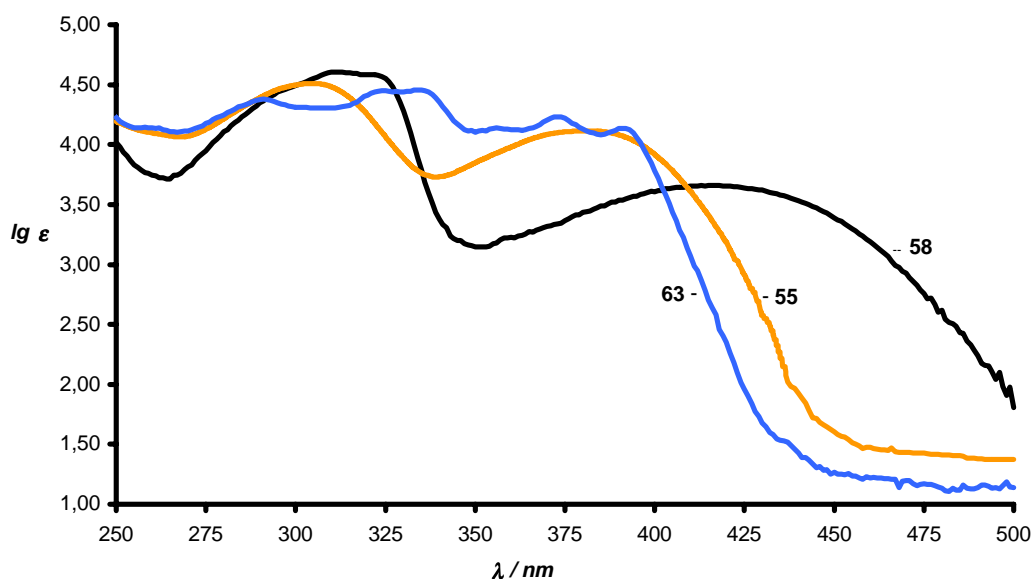


Abb. 7: Die UV-Absorptionen der Verbindungen **55**, **58** und **63** lassen die bathochrome Wirkung einer zusätzlichen Substituentengruppe am Chinoxalin deutlich erkennen. Die Absorptionsbanden, insbesondere die UV A-Bande der Moleküle, zeigen jedoch nicht die charakteristische Struktur der ebenfalls im aromatischen System COR⁴-substituierten Derivate **9**, **12** und **13**.

intensiven Absorptionen von **63** und **64** im UV AII-Bereich ($\lambda \sim 323\text{-}336\text{ nm}$) lassen einen weiteren Rotshift und eine Aufspaltung der UV B-Bande der Chinoxaline **8-30** vermuten. Auch im UV AI-Bereich, der von drei Absorptionsmaxima ($\lambda_{\text{AI}} \sim 356; 373; 390\text{ nm}$) gekennzeichnet ist, ist das offensichtlich der Fall. Ähnlich "strukturierte" Banden sind auch beim 2,3-Diaminochinoxalin **149** zu erkennen, und verdeutlichen den erheblichen Einfluss der direkt an das Chinoxalin gebundenen Amino-Gruppen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich die Substanzklasse durch die Kombination einer Absorption im UV B- als auch UV AI-Bereich auszeichnet und daher als Breitbandfilter bezeichnet werden kann. Der spezifische Einfluss der Substituenten- und Molekülgruppen gestattet es, das geforderte Absorptionsprofil in den einzelnen UV-Bereichen abzustimmen, so dass es möglich ist, mit Derivaten dieser Verbindungsklasse das gesamte UV A- und UV B-Spektrum in gegenseitiger Ergänzung abzudecken.

Mit Acetyl- und Estergruppen in *para*-Position des Aromaten können günstige, gegenläufige Wellenlängenänderungen, d. h. eine bathochrome Verschiebung der UV

B-Bandenlage und gleichzeitiger Shift der UV A-Absorption zu kürzeren Wellenlängen bei deutlicher Intensitätszunahme, erreicht werden.

Chinoxaline mit weiteren Molekülgruppen R (R = CO₂Et, Ph, NH-Aryl) in direkter Nachbarschaft zur Anilino-Gruppe absorbieren insgesamt bei höheren Wellenlängen, wobei die Größe der bathochromen Verschiebung von der elektronischen Natur der Molekülgruppe abhängig und für jede Absorptionsbande unterschiedlich ist. Mit den Estern **58-62** wurden verbesserte UV B-Absorptionswerte erzielt, die intensitätsstark auf den UV AII-Bereich ausgedehnt werden konnten.

Im Hinblick auf eine kosmetische Anwendung ist mit einer Kombination von zwei oder mehreren Anilinochinoxalin-Derivaten der Aufbau eines UV A/B-Breitbandschutzes zu realisieren.

2.1.6 Synthese von Chinoxalinen mit ungesättigten Substituenten

2.1.6.1 Styrylchinoxaline und homologe Verbindungen

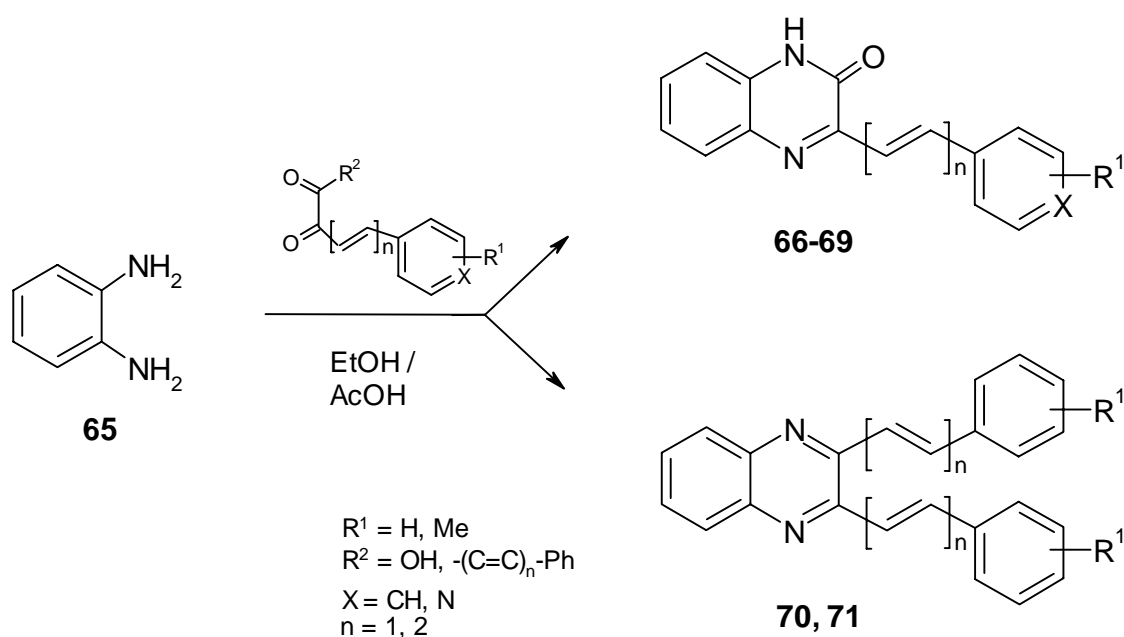
In Anlehnung an die allgemeine Struktur **I** (Schema 1) übernimmt in dieser Verbindungsklasse der Chinoxaline eine Ethenyl- bzw. Butadienyl-Einheit die Funktion der Molekülgruppe und ermöglicht die Konjugation zwischen der aromatischen Substituentengruppe und dem Chinoxalin. Dabei ist für die UV-Absorption der Verbindungsklasse, im Unterschied zu den Anilinochinoxalinen und der klaren Trennung der Absorptionsbanden im UV A- und UV B-Bereich, eine Bandenüberlagerung zu erwarten, ähnlich wie sie auch bei Stilben^[86] beobachtet wird. Schon sehr früh, Ende der 20er Jahre, wurde die Substanzklasse der Styrylchinoxaline von Bennett^[87] erschlossen, jedoch war die Methode, Kondensation von Methylchinoxalinen (**48**, **72**) mit aromatischen Aldehyden, auf die Anwendung von Benzaldehyden mit elektronenziehenden Substituenten beschränkt. Der von uns angewandte Syntheseweg erlaubt den Einsatz elektronenreicher Aromaten und geht von 1,2-Dicarbonyl-Verbindungen aus, die mit den Aldehyden kondensiert und

anschließend mit *o*-Phenyldiaminen wie **65** zu den Chinoxalinen umgesetzt werden können. Im Hinblick auf die UV-Absorption ist die Verbindungsklasse interessant, da sich strukturelle Änderungen an mehreren Molekülpositionen anbieten. So ist eine

- Erweiterung der Zahl der Doppelbindungen
- Variation der Substituenten im Aromaten
- Disubstitution des Chinoxalins (in 2- und 3-Position)

möglich. Da für eine Anzahl von mono-substituierten Styrylchinoxalinen schon Daten zur UV-Absorption vorliegen, haben wir unsere Synthesen auf disubstituierte Verbindungen und insbesondere die Chinoxalinone **66-69** ausgerichtet, um die Untersuchungen auch auf diesen Strukturtyp ausdehnen zu können. Die Chinoxalinone **66-69** besitzen eine interessante Strukturkonstitution. Die Carbonyl-Gruppe, aber auch der Ringstickstoff N-1 können als zusätzliche Molekülgruppe angesehen werden, die in Konjugation zur Doppelbindung stehen und die Absorption in den langwelligen UV-Bereich verschieben sollten. Die tautomere Enamin-Form kann bei diesen Verbindungen nach Untersuchungen von Bodforss^[88] und Cheeseman^[58b] ausgeschlossen werden.

Auch von diesem Strukturtyp sind einige Vertreter^[89] bekannt, die in der Mehrzahl durch Kondensation von 3-Methylchinoxalin-2-on (**72**) mit Aldehyden in Gegenwart von Acetanhydrid, Piperidin oder LDA erhalten wurden. Die direkte Kondensation von **72**, aber auch **48** mit aromatischen Aldehyden führte in Bezug auf Ausbeute und Reinheit nur zu unbefriedigenden Ergebnissen. Der Syntheseweg über die mit Benzaldehyden kondensierten 1,2-Dicarbonyl-Verbindungen^[90] erzielt hinsichtlich Produktreinheit und -ausbeute gute Resultate und besitzt eine breite Toleranz gegenüber den einsetzbaren Aldehyden. Damit können Zimtaldehyde ebenso verwendet werden wie Aldehyde mit elektronenreichen Substituenten (Tabelle 10).

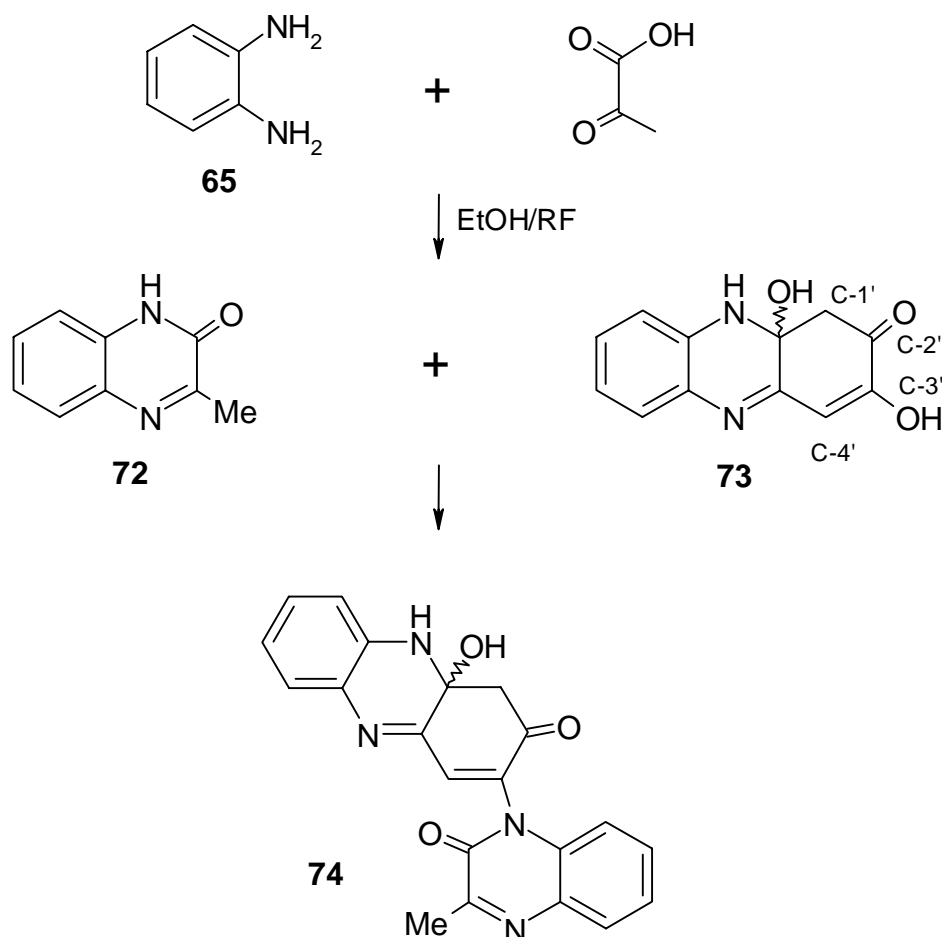


Die ungesättigten 1,2-Dicarbonylverbindungen liegen in der *E*-Konfiguration vor, die auch bei der Umsetzung zu den Chinoxalinen **66-71** erhalten bleibt. Dies belegen die charakteristischen Werte ($^3J_{(a, b)} \sim 16 \text{ Hz}$) für die Kopplungskonstante zwischen den Protonen H_a und H_b der Doppelbindung. Für die olefinischen Protonen der Butadienyl-Verbindungen **69** und **71**^[90b] werden Kopplungskonstanten von $^3J_{(a, b)} \sim 10.5 \text{ Hz}$ bestimmt, die den typischen Werten für Protonen aromatische Diene entsprechen.

Chinoxaline	R^1	Doppelbdg.-Zahl	Ausbeute [%]
66	H	1	73
67	Me	1	54
68	X = N	1	51
69	H	2	69
70	Me	1	69
71	H	2	74

Tabelle 10: Ethenyl- und Butadienyl- substituierte Chinoxaline **66-71**.

Die Reaktion aus 1,2-Diaminobenzol **65** und Brenztraubensäure zum Methylchinoxalin-2-on **72** verläuft bei Raumtemperatur glatt in sehr guten Ausbeuten (91%).



Wird jedoch, entgegen der Vorschrift^[53a], unter forcierten Bedingungen bei Siedetemperatur gearbeitet, so kann neben **72** die Bildung von zwei weiteren Verbindungen ungewöhnlicher Struktur beobachtet werden.

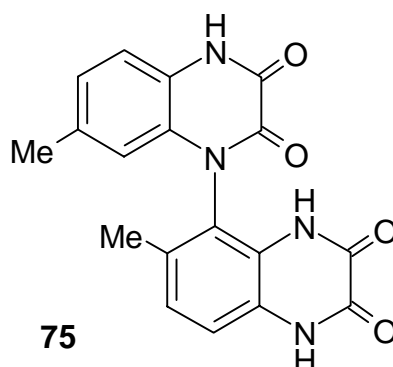
Die Strukturen **73** und **74** konnten durch die spektroskopischen Daten, insbesondere zweidimensionale ¹H-NMR-Experimente bestätigt werden. Danach befindet sich in **73** die aliphatische Methylen-Gruppe C-1' in unmittelbarer Nachbarschaft zum C-2 des Chinoxalin-Gerüsts und der Keto-Gruppe und die zwei Protonen der Gruppe besitzen ebenfalls eine Kopplung zum quartären Kohlenstoffatom. C-3'. Ein entsprechendes

Kopplungsverhalten zeigt das Methin-Proton am C-4' zu den Kohlenstoffatomen C-2', der Keto-Gruppe und C-1'. Somit ist das Fragment C-1'/Keto-Gruppe/C-3' der ursprünglichen Brenztraubensäure zweifelsfrei zuzuordnen und das C-4' der ehemaligen Methyl-Gruppe im Chinoxalinon **72**. Weiteren Aufschluss gab der D₂O-Austausch über die Protonen an den Heteroatomen. Durch die Ringstickstoffatome des Chinoxalins ist der ankondensierte Ring vollständig abgeschirmt vom benzoiden Teil, d. h. es sind keine Kopplungen zwischen diesen Protonen zu beobachten.

Das Massenspektrum unterstützt die Strukturkonstitution mit einem Molekülionenpeak bei $m/z = 230$ und einem charakteristischen Zerfall mit Peaks bei $m/z = 213$, 199 und 187, die einer Abspaltung der Hydroxy-Gruppe, des quartären Kohlenstoffatoms C-3' und der Methin-Einheit entsprechen.

Die Bildung von **73** im dargestellten Reaktionsablauf kann durch eine Protonierung des Carbonyl-Sauerstoffs eingeleitet werden, wodurch das C-2-Atom im Chinoxalin für einen nucleophilen Angriff der Methyl-Gruppe der Brenztraubensäure aktiviert wird. Die Nucleophilie der Methyl-Gruppe des Chinoxalinons ist, trotz der zusätzlichen elektronenziehenden Substitution am C-2, unter diesen Bedingungen ausreichend, um mit der Carboxyl-Gruppe unter Wasserabspaltung zum Tricyclus zu kondensieren. Eine weitere Dehydratisierung im Molekül, z. B. am C-2 Kohlenstoff scheint unter diesen Bedingungen nicht begünstigt. Überraschenderweise führen verlängerte Reaktionszeiten zum Addukt **74**, das ebenfalls unter Wasserabspaltung entsteht. Dass im Addukt **74** ein Molekül des Chinoxalinons **72** vorliegt, wird durch das entkoppelte ¹³C-NMR-Spektrum deutlich: Signale bei $\delta = 159.4$, 154.8 und 21.7 entsprechen recht genau den Werten für das C-3-Kohlenstoffatom, der Keto- und der Methyl-Gruppe im Methylchinoxalinon **72**. Wiederum konnte durch 2D-NMR-Experimente die Struktur von **74** bestätigt werden und es zeigt sich, dass die Moleküle über eine Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung (N-1-C-3') miteinander verknüpft und nicht über das C-2 des Chinoxalinons gebunden sind. Durch die N-1-Verknüpfung des Methylchinoxalinons **72** ist die Äquivalenz der aromatischen Protonen H-5/H-8 und H-6/H-7 im Molekül vollkommen aufgehoben und die Resonanzsignale je nach Position der Protonen bezüglich des Stickstoffatoms N-1 hoch- bzw. tieffeldverschoben. Die Aufspaltung der aromatischen Protonensignale wurde auch von der Arbeitsgruppe Pfeleiderers^[91] bei den

Verbindungen des Strukturtyps **75** beobachtet und durch Entkopplungsexperimente die N-Verknüpfung bestätigt.



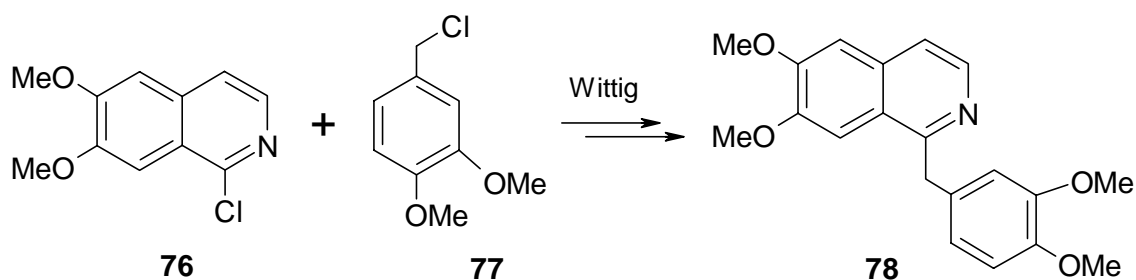
Obwohl als Bindungsposition in **74** auch das C-2-Atom denkbar ist, weisen die Daten eindeutig C-3' als Verknüpfungspunkt für **72** aus. Im entkoppelten ^{13}C -NMR ist das Signal für das quartäre C-3', aber auch für das Methin-Kohlenstoffatom C-4' deutlich tieffeldverschoben, während die Signallage des C-2 unverändert ist. Auch im Protonenspektrum sind deutliche Veränderungen zu erkennen: das Methin-Proton ist tieffeldverschoben gegenüber der Signallage in **73** und auch die Äquivalenz der Methylen-Protonen ist nun aufgehoben und durch eine geminale Kopplungskonstante von $^2J(\text{H,H}) = 21.8 \text{ Hz}$ zu beobachten. Räumliche Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Protonen H-5 und H-6 des Chinoxalinons und Methin- bzw. Methylen-Protonen im NOESY-Experiment deuten ebenfalls auf eine nicht vollkommene planare Anordnung des Moleküls **74** hin.

2.1.6.2 Darstellung von Chinoxalinen mit ungesättigter aliphatischer Seitenkette

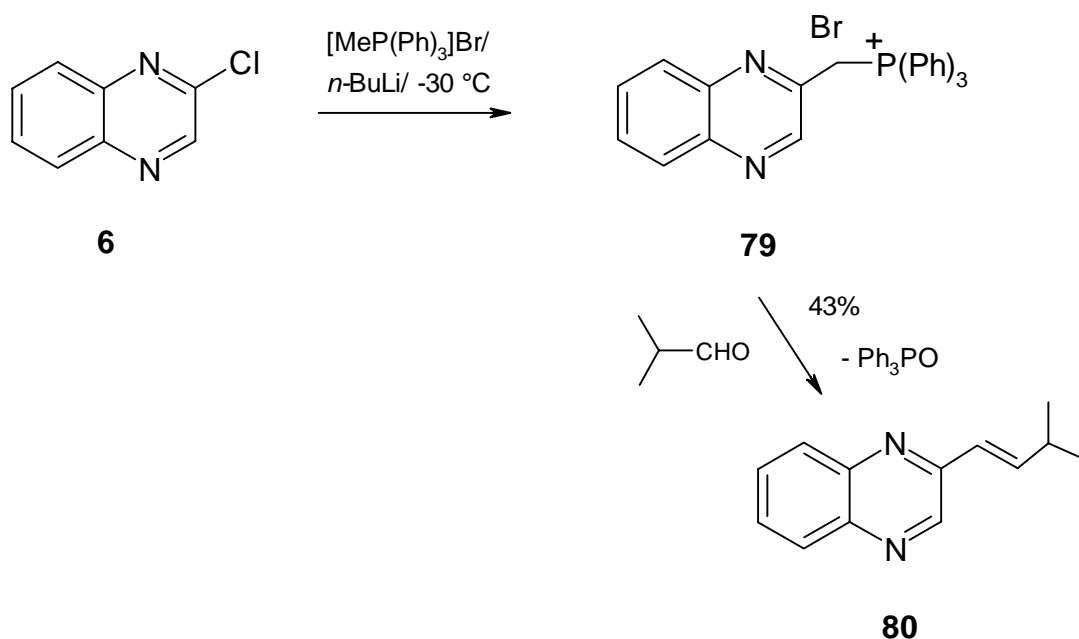
Es sind nur wenige Chinoxaline mit ungesättigter aliphatischer Seitenkette in der Literatur^[92a] bekannt, die meist auf Chinoxalin-substituierte Propensäuren und deren Derivate zurückzuführen sind. Für einige dieser Verbindungen sind UV-

Absorptionsdaten^[92b] verfügbar und bestätigen unsere Erwartung, dass durch einen ungesättigten elektronenziehenden Substituenten (z. B.: R = CO₂H, CO₂Me) in 2-Stellung die Absorption des Moleküls in den kurzwelligen UV A-Bereich um 330 nm verschoben sein sollte.

Zunächst wollten wir jedoch versuchen, anstelle eines solchen Substituenten eine Alkyl-substituierte Doppelbindung in das Chinoxalin einzuführen. Damit ließe sich der Effekt der Doppelbindung auf die UV-Absorption des Heteroaromaten, ohne den zusätzlichen Einfluss eines "starken" Substituenten, untersuchen. Für die Synthese soll eine Wittig-Reaktion angewendet werden, die auf Vorarbeiten von E. C. Taylor^[93] beruht und erfolgreich in einem Schritt das Alkaloid Papaverin **78** zugänglich machte, welches zuvor nur aufwendig darzustellen war.



Das Verfahren ermöglicht den Einsatz von im allgemeinen gut zugänglichen Derivaten der Heterocyclen, da es gegenüber der Art der Abgangsgruppe (Br, Cl, I, CH₃SO₂) am Heteroaromaten flexibel ist und die Reaktivität durch eine entsprechend nucleophile Alkylidenphosphoran-Verbindung abgeglichen werden kann. Nach der von uns angewandten Schlosser-Variante^[94] der Wittig-Reaktion kann durch die Verwendung von *n*-Butyllithium bei der Reaktion nicht stabilisierter Ylide mit Aldehyden eine hohe Stereoselektivität an (*E*)-Alken **80** erreicht werden. Das durch Reaktion von *n*-BuLi mit dem Phosphonium-Salz entstehende LiBr bildet mit dem Ylid **79** einen Komplex^[94], der die Stereoselektivität im Produkt **80** induziert. Beim Erwärmen der Reaktionsmischung (-30 °C→RT) spaltet sich der Komplex anschließend in das Butenylchinoxalin **80** und Triphenylphosphanoxid.

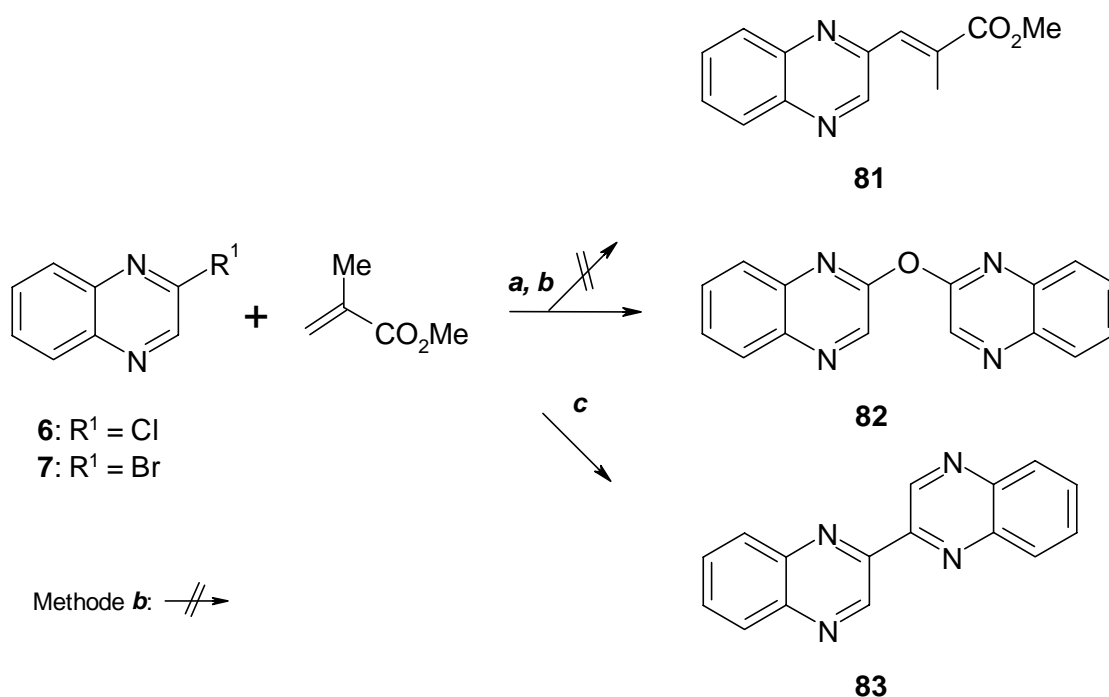


Anhand der vicinalen Kopplungskonstante der olefinischen Protonen von ($^3J_{\text{(a, b)}} = 16$ Hz im ^1H -NMR-Spektrum bestätigte sich die Erwartung, dass die von uns in einer Ausbeute von 31 % isolierte Substanz **80** in der (*E*)-Konfiguration vorliegt. Das Dublett-Signal für das Vinyl-Proton H_a liegt durch die direkte Nachbarschaft zum Chinoxalin tieffeldverschoben bei $\delta = 7.01$, das Dublett-Signal ist durch die Kopplung mit dem Methin-Proton der *i*Propyl-Gruppe nochmals aufgespalten und tritt bei $\delta = 6.67$ auf. Das Molekülionensignal im Massenspektrum bei $m/z = 198$ stimmt mit der relativen Molekülmasse $M = 198$ g/mol überein. Das Zerfallsschema des Moleküls ist geprägt vom Abbau der aliphatischen Seitenkette.

Zu Beginn des Kapitels erwähnten wir unsere Absicht, neben Alkyldenchinoxalinen **80** auch solche mit Substituenten an der ungesättigten Seitenkette zu synthetisieren, die die Konjugation des Moleküls zusätzlich erweitern können. Mit der Schlosser-Variante^[93] der Wittig-Reaktion stand uns eine Synthese für Chinoxaline mit ungesättigter aliphatischer Seitenkette zur Verfügung. Eine direkte Einführung einer Alkylden-Seitenkette mit funktionellen Gruppen in das Chinoxalin-System erschien mit dieser Reaktion nicht bzw. nur begrenzt möglich. Der Weg über die Kondensation von 1,2-Diaminobenzol **65** mit einer substituierten, ungesättigten 1,2-Dicarbonyl-Verbindung war zwar gangbar, jedoch in Bezug auf die Darstellung eines

entsprechenden Diketons aufwendig und problematisch. Die Heck-Reaktion^[95] stellt eine weitere Möglichkeit dar, Aryle direkt mit Olefinen zu verknüpfen und in den letzten Jahren sind effiziente Verfahren^[96] und Katalysatorsysteme^[97] entwickelt worden, um auch wenig reaktive, jedoch technisch interessante Substrate^[98a] einsetzen zu können. Sogar elektronenarme Chlorarene und disubstituierte Alkene können mit diesen Palladium-katalysierten Methoden zur Reaktion gebracht werden^[98b, c], wobei der spezifische Einfluss der einzelnen Reagentien noch weitgehend unverstanden ist. Bislang ist lediglich der Einsatz von 2-Brompyridinen^[96b] als Heteroaromaten beschrieben, doch sollten die Halogenchinoxaline **6** und **7** eine ausreichende Reaktivität für die Kupplungsreaktion besitzen.

Als Olefin wählten wir Methacrylsäure-methylester, das mit Chlorchinoxalin **6** in einer modifizierten Heck-Reaktion^[96b] verknüpft werden sollte (Schema 9). Trotz Anwendung von Jeffery-Bedingungen^[99], d. h. Zusatz von Tetrabutylammoniumiodid

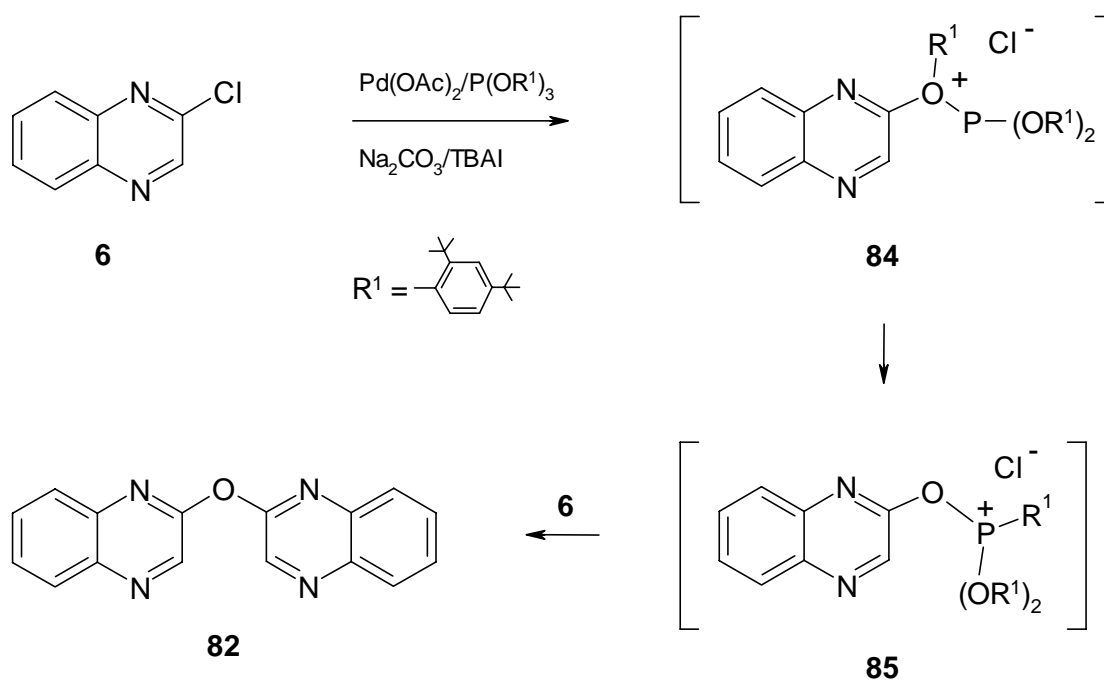


Schema 9: Palladium-katalysierte Umsetzungen der Halogenchinoxaline **6** und **7** mit Methylmethacrylat; Methode **a**: **6**, DMAc, TBAI, P(O-2,4-*t*-Bu-Ph)₃, Na₂CO₃, Pd(OAc)₂, 140 °C, 36h; Methode **b**: **7**, DMAc, TBAI, (Cy)₂NMe, Pd(OAc)₂, 140 °C, 36h; Methode **c**: **7**, DMAc, TBAI, P(Ph)₃, (Cy)₂NMe, Pd(OAc)₂, 140 °C, 10h; DMAc = N,N-Dimethylacetamid; (Cy)₂NMe = Dicyclohexylmethylamin; P(O-2,4-*t*-Bu-Ph)₃ = Tri-[2,4-di-(*t*-butyl)-phenyl]-phosphit; TBAI = Tetrabutylammoniumiodid.

zum Reaktionsgemisch, erfordert die Reaktion hohe Temperaturen und die dünnschichtchromatographische Analyse zeigt nur eine geringe Abnahme des Heteroaromaten. Erst nach 36 h Reaktionszeit bei einer Temperatur von $T = 140\text{ }^{\circ}\text{C}$ ist ein merklicher Umsatz von **6** zu erkennen, worauf die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet wird und wir einen beige-farbenen kristallinen Feststoff als einziges Produkt isolieren konnten. Die spektroskopischen Daten der Verbindungen zeigen jedoch ein anderes Bild als die Struktur **81** erwarten lässt. Im IR-Spektrum war eine Carbonyl-Schwingung, charakteristisch für die zu erwartende Ester-Gruppe, in **81** nicht zu beobachten, und auch im ^1H -NMR-Spektrum fehlen die Hinweise auf die aliphatischen bzw. olefinischen Protonensignale. Nach Analyse der spektroskopischen Daten handelt es sich um ein symmetrisches Molekül mit der Struktur **82**. Die Schwingung der Etherbrücke (Chinox-O-Chinox) im finger-print-Bereich bei Wellenzahlen um $\nu \sim 1150\text{--}1070\text{ cm}^{-1}$ kann nicht eindeutig zugeordnet werden, da Schwingungen des Chinoxalinringsystems in diesem Bereich überlagert sind. Aufschluss über die Struktur geben die NMR-Daten. So sind nur aromatische Protonensignale zu beobachten, wobei die Signallagen im Vergleich zu den Verbindungen **66-71** deutlich zu tieferem Feld verschoben, Aufspaltungs- und Kopplungsmuster aber typisch für das Chinoxalin-Molekül sind. Das Singulett-Signal für die Protonen H-3 tritt durch die *ortho*-Stellung zum Sauerstoff bei $\delta = 8.91$ auf, und auch die Protonen im benzoiden Teil der Heterocyclen im Bereich $\delta = 7.75\text{--}8.25$ sind stärker tieffeldverschoben. Das Signal der C-2-Atome im ^{13}C -NMR –Spektrum liegt bei $\delta = 154.80$, und entspricht damit nahezu der chemischen Verschiebung ($\delta = 154.21$) des ebenfalls an Sauerstoff gebundenen C-2-Kohlenstoffs im *t*-Butylchinoxalinylderivat **46**. Der Molekülionenpeak im Massenspektrum bei $m/z = 274$ ist auch das Basissignal und stimmt mit dem relativen Molekulargewicht von $M = 274\text{ g/mol}$ überein. Die Fragmentierung des Moleküls verläuft über die Eliminierung des Sauerstoffs aus der Etherbrücke $[\text{M}^+ - 16]$ zum Bichinoxalinylderivat **83** und dem Abbau der Ringsysteme. Das hochaufgelöste Massenspektrum bestätigt für **82** mit einem Wert bei $m/z = 274.0855$ die Summenformel $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ (berechnete relative Molekülmasse $M = 274.0851$).

Im Zuge der Strukturaufklärung von **82** stellte sich für uns die Frage: Wie war die Bildung von **82** zu erklären? Es ist anzunehmen, dass das als Palladium-Ligand

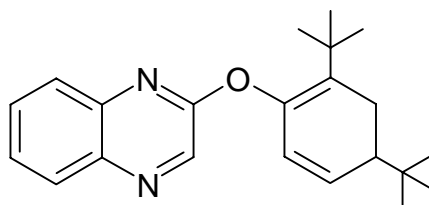
fungierende Tri-[2,4-di(*t*-butyl)phenyl]-phosphit an der Reaktion beteiligt ist und als Sauerstoffquelle für den Ether **82** dient. Der mögliche Reaktionsablauf ist in Schema 10 dargestellt. Offen bleibt, ob die Nucleophilie des Sauerstoffatoms im Phosphit ausreichend für eine direkte Substitution des Chlorchinoxalins **6** ist und zur Zwischenstufe **84** führt, oder zuvor ein Chinoxalin-Palladium-Komplex gebildet und so der Phosphit-Angriff am Chinoxalin möglich wird.



Schema 10: Reaktionsmechanismus-Vorschlag für die Bildung des Dichinoxalinyneethers **82**.

Die Spaltung der Sauerstoff/Aromat-Bindung und Bindungsbildung Aromat/Phosphor (**84**→**85**) und damit verbunden der Ladungsübergang auf den Phosphor erscheint plausibel. Zwar ist der Bindungsbruch Sauerstoff-Phosphor ebenso denkbar, doch wäre anzunehmen, dass der "gemischte" Ether **86** stabil ist und somit als Endprodukt anstelle von **82** hätte isoliert werden müssen. Für den weiteren Verlauf ist vorstellbar, dass die Abspaltung der Phosphino-Gruppe *vor* bzw. *mit* dem

Substitutionsschritt von **6** erfolgt, wobei aufgrund des erheblichen sterischen Anspruchs von **85** eine konzertierte Reaktion recht unwahrscheinlich sein sollte.



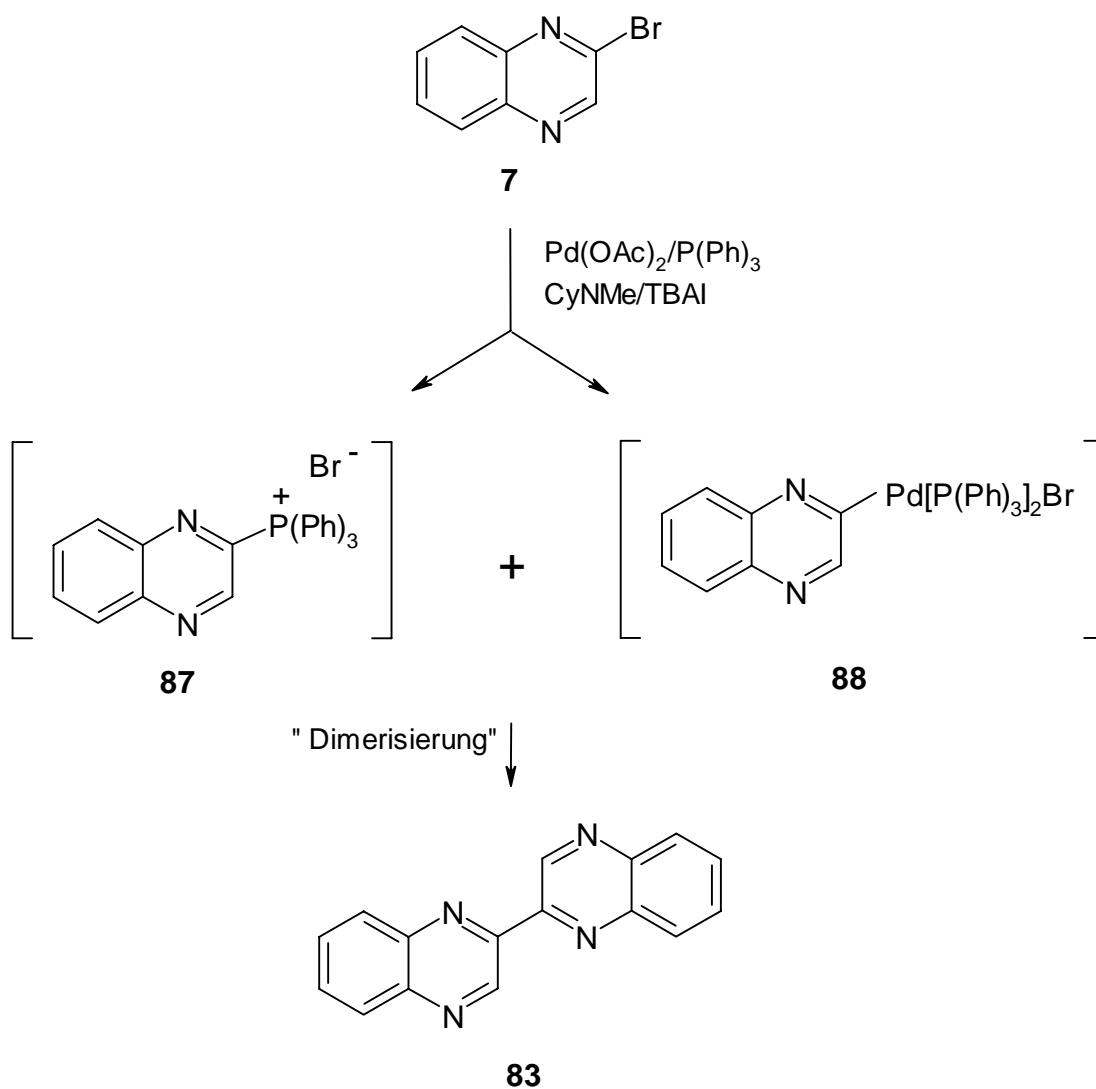
86

Methylmethacrylat war nicht in die Reaktion involviert. Zwei Ursachen sind wahrscheinlich: Der ungesättigte Ester ist zu elektronenarm, um zu reagieren und/oder die Palladium-Chinoxalin- und Phosphit-Chinoxalin-Intermediate sind zu reaktiv bzw. stehen in einer vororientierenden Wechselwirkung zueinander, die die ausschließliche Bildung von **82** zulässt. Nach unserer Auffassung kam dem Triphenylphosphit eine essentielle Bedeutung zu. Die Phosphor-Verbindung fungierte als Ligand des Palladiums und bildete zugleich mit dem Chinoxalin die Intermediate **84** und **85**, die mit **6** zu **82** weiterreagieren konnten. Zwei Versuche sollten uns für den Reaktionsablauf ein besseres Verständnis ermöglichen. Buchwald^[96a] berichtete über eine Phosphin-freie Methode, das ebenfalls die Olefinierung von Arylhalogeniden unter Jeffery-Bedingungen^[99] ermöglichte. Für die Reaktion verwendete er die reaktiveren Aryliodide- bzw. -bromide und Dicyclohexylamin bzw. Dicyclohexylmethylamin als Basen. Die räumliche Strukturähnlichkeit der Basen zu der von Phosphinen führte Buchwald zu der These, dass die Amine eine ähnliche Rolle wie diese, als Liganden des Palladiums, übernehmen könnten und Phosphine daher nicht notwendig für den Reaktionsablauf seien. Aufgrunddessen konnte zwar die Bildung eines Chinoxalin-Palladium-Komplexes nicht jedoch eines Heteroaromat-Base-Intermediates ähnlich **84** erwartet werden, und somit sollte die Kupplung mit dem Olefin wahrscheinlicher werden. Die Umsetzung des Olefins Methylmethacrylat mit **7** unter den Bedingungen der Methode *b*, jedoch ohne Phosphit-Zusatz, führte zu keinem greifbaren Ergebnis und brachte bei forcierten Reaktionsbedingungen nur die Zersetzung von **7**. Das Resultat unterstützte unsere Vorstellung, dass das Phosphit eine aktivierende Rolle bei der

Entstehung von **82** spielt. Ein weiterer Versuch sollte klären, ob die Gegenwart eines Phosphor-Liganden allgemein zu einer Aktivierung des Chinoxalins, ähnlich den postulierten Intermediaten **84** bzw. **85**, führte oder lediglich bei den Phosphiten beobachtet werden konnte. War dies der Fall und die Nucleophilie des Sauerstoffatoms im Phosphit entscheidend für die Addition an das Chinoxalin, so sollte mit Triphenylphosphin keine Reaktion eintreten. In Abwandlung der Vorschrift von Buchwald^[96a] konnten wir durch Zusatz von Triphenylphosphin eine Umsetzung des Bromchinoxalins **7** erreichen und, für uns überraschend, 2,2'-Bichinoxalinyll **83** isolieren (Schema 9). In der Literatur^[100] ist **83** zwar mehrfach beschrieben, jedoch konnten wir die Verbindung zusätzlich durch MS- und NMR-Daten charakterisieren.

Im ¹H-NMR-Spektrum treten die Signale für die Protonen (H-3, H-3') der zwei Chinoxalin-Moleküle in 3-Position stark tieffeldverschoben bei $\delta = 10.08$ auf. Zwei Gruppen von Multipllett-Signalen bei $\delta = 8.13-8.22$ bzw. $7.76-7.83$ werden von den Protonen (H-5/H-8; H-5'/H-8') in *ortho*-Stellung zu den Ringstickstoffatomen bzw. in 6- und 7-Stellung hervorgerufen. Das Basissignal im Massenspektrum stimmt mit der relativen Molekülmasse des Dimers von $M = 258$ g/mol überein und auch die Summenformel von $C_{16}H_{10}N_4$ wird durch das Molekülionensignal $m/z = 258.0926$ im hochaufgelösten Massenspektrum bestätigt.

Ähnlich der Reaktion zum Dichinoxalinyylether **82** ist auch bei der Entstehung des dimeren **83** anzunehmen, dass ein zuvor gebildeter Chinoxalin-Palladium-Komplex **88** mit einem nucleophilen Intermediat **87** kuppelt. Dass das Bromchinoxalin **7** als Nucleophil agiert und mit dem heteroaromatischen Palladium-Komplex **88** das Dimere **83** bildet, kann ausgeschlossen werden, da auch im Versuch ohne Phosphor-Ligand eine Dimerisierung hätte beobachtet werden müssen (Schema 9, Methode b).



Die Bildung eines solchen Intermediates kann nur mit einer nucleophilen Substitution des 2-Bromchinoxalins (**7**) durch Triphenylphosphin erklärt werden, und eine Beteiligung der Base Dicyclohexylmethylamin an diesem Schritt der Reaktion ist in Bezug auf das Experiment ohne Zusatz eines Phosphor-Liganden sicherlich nicht gegeben. Das bislang einzige beschriebene heteroaromatische Phosphonium-Salz ist das Triphenyl-2-quinolyl-phosphoniumchlorid und wurde von Zhmurova et. al.^[101] unter ähnlichen Reaktionsbedingungen dargestellt. Das Salz erweist sich als sehr stabile Verbindung. Da ein entsprechendes Phosphonium-Salz von uns nicht isoliert werden konnte, ist dies offensichtlich auf die Gegenwart des Palladium-Komplexes **88** als ein geeigneter Reaktionspartner für **87** zurückzuführen. Für den weiteren Verlauf ist die

Spaltung der C-P-Bindung am Phosphor im Salz **87** schon vor bzw. erst infolge der Verknüpfung mit dem zweiten Chinoxalin-Molekül möglich, wobei auch hier ein konzentrierter Schritt unwahrscheinlich ist.

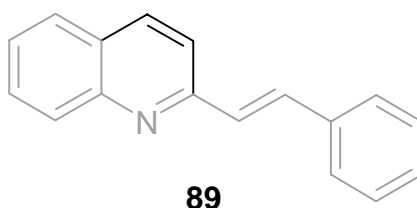
Die Analogie der Versuchsergebnisse dieser Reihe zeigt die essentielle Bedeutung der Phosphin- bzw. Phosphit-Verbindung, die in zweifacher Hinsicht in das Reaktionsgeschehen eingreift: Als Ligand des Palladiums, die an den halogenierten Heterocyclen **6** bzw. **7** addiert und welche die elektrophile Chinoxalin-Komponente darstellen, und als direkter Reaktand, der das Halogen in **6** und **7** substituiert und über ein Chinoxalin-Phosphin-Intermediat die nucleophile Spezies erzeugt. Die Nucleophilie dieser Spezies ist bedeutend höher als die der eingesetzten Olefine, da in keinem Falle ein Chinoxalin-Olefin-Addukt isoliert werden konnte.

Am Ende dieses Abschnitts bleibt festzuhalten, dass Chinoxaline mit ungesättigten aliphatischen Seitenketten effizient über die Schlosser-Variante der Wittig-Reaktion zugänglich gemacht werden konnten. Die Art der funktionellen Gruppen in den aliphatischen Aldehyden beschränkt jedoch die Anwendungsbreite der Methode. Eine alternative Route, mit Palladium-katalysierten Varianten der Heck-Reaktion solche Funktionalitäten in das Chinoxalin einzuführen, gelang nicht und führte infolge reaktiver heteroaromatischer Phosphin-Zwischenstufen zur Dimerisierung des Chinoxalins. Die von uns gewählte Synthesemethode für Chinoxaline mit ungesättigten aromatischen Substituentengruppen erlaubt den Einsatz von heteroaromatischen und elektronenreichen aromatischen Aldehyden, die in zwei aufeinanderfolgenden Kondensationsschritten in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Verbindungen aufgebaut werden können

2.1.7 Die UV-Absorption der Ethenyl- und Butadienyl-substituierten Chinoxaline 66-71

Die Verbindungsklasse der ungesättigten Chinoxalin-2-one **66-69** ist durch eine ausgeprägte und intensive UV-Absorption im Bereich von $\lambda \sim 300\text{-}400\text{ nm}$

charakterisiert, die aus einer Vielzahl von Überlagerungen mehrerer Einzelbanden resultiert. Die sich anschließende Absorption mit sattelpunktartig ausgebildetem Bandenmaximum ($\lambda \sim 352\text{-}373\text{ nm}$) kann auf das Strukturelement des Cinnamalanilins (in Struktur **89** grau unterlegt) zurückgeführt werden, dem Bohlmann^[102] ebenfalls eine wesentliche Beteiligung an der UV-Absorption des 2-Styrylchinolins **89** zuordnete.



Die konjugative Verknüpfung des aromatischen Substituenten über die Ethylen-Brücke mit der Amid-Gruppe und dem benzoiden Ringsystem im Chinoxalin wirkt sehr effektiv und sorgt für das Intensitätsmaximum der Verbindungen in UV AI-Bereich. UV-spektroskopische Untersuchungen von Styrylpyridinen^[103a] und -diazinen^[103b] ergaben eine spezifische Abhängigkeit der Bandenstruktur und -intensität von der Ringposition des Heteroatoms in diesen Verbindungen.

Chinoxalin	$\lambda_{1,\text{Max}}$ [nm] (lg ϵ)	$\lambda_{2,\text{Max}}$ [nm] (lg ϵ)
66: ($R^1 = \text{H}$, $n = 1$)	343 (4.16)	389 (4.26)
67: ($R^1 = \text{Me}$, $n = 1$)	320 (4.10)	394 (4.22)
68: ($X = \text{N}$, $n = 1$)	428 (4.32)	452 (4.25)
69: ($R^1 = \text{H}$, $n = 2$)	388 (4.39)	405 (4.43)
70: ($R^1 = \text{Me}$, $n = 1$)	316 (4.02)	375 (4.02)
71: ($R^1 = \text{H}$, $n = 2$)	328 (4.49)	364 (4.49); 401 (4.26)

Tabelle 11: UV-Daten der ungesättigten Chinoxaline **66-71**.

Im Vergleich zu den Pyridinen ist bei Styryldiazinen mit dem weiteren Heteroatom im Ringsystem eine Verlagerung und Ausdehnung der Absorption in den langwelligen Bereich um etwa $\lambda \sim 20$ nm und eine Intensitätssteigerung zu beobachten. Dabei ist die 1,4-Stellung der Ringstickstoffatome im 2-Styrylpyrazin dafür verantwortlich, dass neben der längstwelligen $\pi \rightarrow \pi^*$ -Absorptionsbande (L_A -Bande), auch die etwas schwächere L_B -Bande zu erkennen ist. Auch das Styrylchinoxalinon **66** zeigt im UV AI-Bereich ebenfalls ein weiteres, intensitätsschwächeres Absorptionsmaximum bei etwa $\lambda \sim 410$ nm, das auf den solchen $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang hinweist und ein charakteristisches Merkmal sowohl für carbo- als auch heterocyclische Styryl-Verbindungen^[104] darstellt.

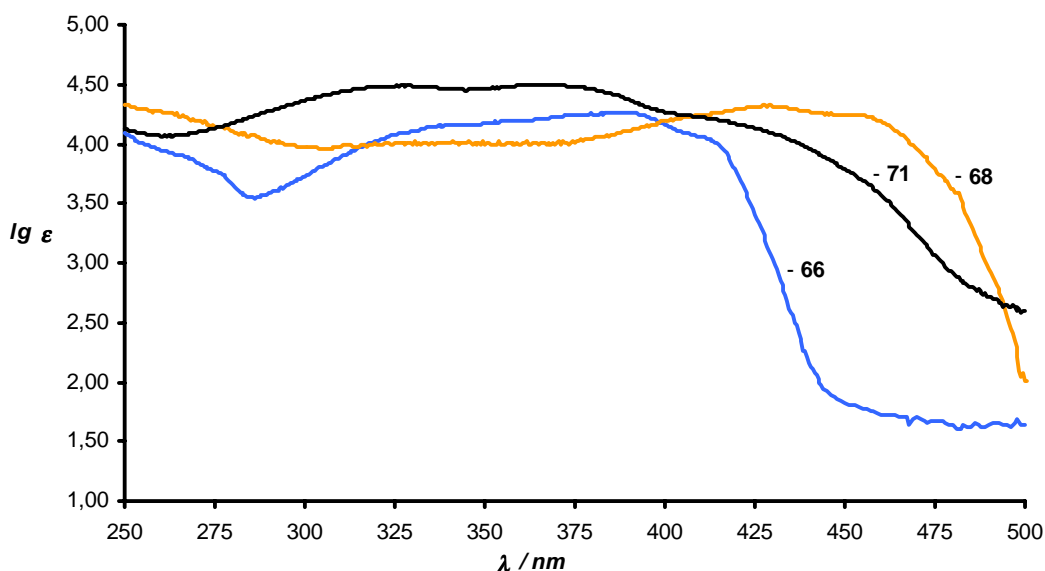


Abb. 8: UV-Spektren der Chinoxalinone **66** und **68** und des Chinoxalins **71**.

Mit der Substitution des aromatischen Restes in **66** durch Pyridin (Substanz **68**) vollzieht die UV-Absorption einen bathochromen Shift von ungefähr $\lambda \sim 60$ nm in den sichtbaren Bereich, jedoch bleibt die Intensität und Struktur der Banden in etwa erhalten. Der Pyridin-Stickstoff in **68** ist elektronegativer als Kohlenstoff und erniedrigt durch Orbitalwechselwirkungen und den induktiven Effekt die Energieniveaus^[86]. Dies führt in der Konsequenz zu der beobachteten Wellenlängenänderung. In **66** nur als

Schulter zu erkennen, kann dieser Bande im 2-(4-Pyridyl)ethenyl-3-chinoxalin-2-on (**68**) nun ein Maximum mit $\lambda = 452$ nm zugeordnet werden und wird von Hamed^[103a] im 4-Styrylpyridin als $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang klassifiziert. Für **68** erscheint ein entsprechender Aufbau des Absorptionsmaximums von $\lambda \sim 430$ nm plausibel. Noch größere Übereinstimmung in den UV-Spektren zeigen die Chinoxaline **66** und **69**. Die Erweiterung des Molekülsystems bei **69** um ein Ethylen-Strukturelement verdeutlicht die Wellenlängen- und Intensitätszunahme des Absorptionsmaximums um $\Delta\lambda = 17$ nm auf $\lambda = 405$ nm gegenüber der Styryl-Verbindung **66**.

Mit der Einführung eines Methyl-Substituenten in *para*-Stellung des Aromaten ist nur eine geringfügige Veränderung des Absorptionsverhaltens verbunden. Die Absorption der Verbindungen **67** erstreckt sich über einen Bereich von $\lambda \sim 295$ -420 nm und ist von mehreren Bandenmaxima gekennzeichnet. Die höchste Bandenintensität findet sich bei $\lambda = 394$ nm und diese bathochrome Verschiebung von $\Delta\lambda = 5$ nm gegenüber **66** bestätigt die Erwartungen an einen hyperkonjugativ wirkenden Alkyl-Substituenten.

Bei den 2,3-disubstituierten ungesättigten Chinoxalinen **70** und **71** ist im Bereich von $\lambda \sim 300$ -390 nm eine sehr gleichmäßige UV-Absorption mit geringen Schwankungen in der Bandenintensität zu beobachten. Beide Verbindungen besitzen im UV AII- (**71**: $\lambda = 328$ nm; $\lg \epsilon = 4.49$) und UV AI-Bereich (**71**: $\lambda = 364$ nm; $\lg \epsilon = 4.49$) jeweils ein Absorptionsmaximum, welche beim Derivat **71** jedoch wesentlich höhere Intensitäten besitzen. Erwartungsgemäß zeigt die Methylsubstitution im Aromaten, ähnlich wie bei **67**, nur einen geringen Einfluss auf die Bandenlage und auch die Erweiterung der Substituentenketten um eine Ethylen-Einheit bewirkt einen bathochromen Shift der längstwelligsten Bande, aber ohne Veränderung der Absorptionsmaxima. Überlagert von der intensiveren Absorption bei $\lambda = 364$ nm, erscheint diese Bande in **71** noch stärker ausgedehnt als in **70** und zeigt damit ein charakteristisches Absorptionsverhalten, das allgemein auch bei Diphenylpolyenen $\text{Ph}-(\text{CH}=\text{CH})_n\text{-Ph}$ ^[81, 86] mit steigender Zahl der Doppelbindungen beobachtet wird.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Verbindungen, insbesondere die 2,3-disubstituierten Derivate **70** und **71** hohe Absorptionsintensitäten im geforderten UV A-Bereich

besitzen die sich auch in den UV B-Bereich erstrecken. Die Substanzen können somit als richtige Breitbandfilter bezeichnet werden, die über den gesamten, relevanten UV-Bereich (280-400 nm) absorbieren. Substituenten in den Aromaten haben einen geringeren Einfluss auf die UV-Absorption als in anderen Substanzklassen, da hier die Absorption wesentlich durch Ethylen-Strukturelemente bestimmt wird. Die Substituentenvariation bei den zwei Verbindungsklassen **66-69** und **70, 71** ist durch die Tatsache eingeschränkt, dass schon die unsubstituierten Substanzen ihr Absorptionsmaximum im langwelligen UV AI-Bereich besitzen und Strukturmodifikationen häufig mit bathochromen Effekten verbunden sind. Dadurch sind die Absorptionsbanden teilweise in den vis-Bereich verschoben.

Bei der Synthese von Verbindungen galt es, neben positiven Absorptionseigenschaften, auch auf eine geringe Farbigkeit im Hinblick auf eine kosmetische Anwendung unter ästhetischen Gesichtspunkten zu achten. Da dies lediglich für das Styrylchinoxalinon **66** (gelblich) zutraf, und daher kaum Modifikationen möglich erschienen, entschieden wir uns, die Konzeption auf eine andere Substanzklasse auszurichten.

2.1.8 Darstellung des Bichinoxalinyls **83**

Im Zuge der endgültigen Strukturaufklärung des 2,2'-Bichinoxalinyls (**83**) wollten wir dieses auf einem anderen Wege in größeren Mengen erhalten. In Metallierungsreaktionen stellen die Dimerisierungsprodukte von π -elektronenarmen Heterocyclen^[105] zwar eine unerwünschte Begleiterscheinung dar, zugleich ist ihr Auftreten jedoch ein allgemein bekanntes Phänomen. Unter dem Termini "Metallierung" wird die Basen-induzierte Deprotonierung eines Substrates in Kombination mit der anschließenden Reaktion des gebildeten Lithio-Intermediates mit einem Elektrophil verstanden. Bei π -elektronenarmen Heterocyclen werden als Basen für die Proton-Lithium-Austauschreaktion sterisch gehinderte Lithiumalkylamide mit geringer Nucleophilie wie Lithiumdi-*isopropyl*amid (LDA) oder Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperdid (LiTMP)^[106] eingesetzt. Dadurch wird eine Addition der Base an

den Heterocyclen aufgrund niedriger LUMO-Energien^[107] im Heteroaromaten zurückgedrängt und dessen Reaktion mit dem zugesetzten Elektrophil favorisiert. Die "dirigierte *ortho*-Metallierung" (DoM) bezeichnet dabei das bedeutendste und am häufigsten angewandte Synthesekonzept bei den Metallierungsreaktionen. Die DoM erreicht durch die Möglichkeit einer gezielten Reaktionsführung auch wirtschaftliche Nutzung^[108] und erschließt zudem eine ganze Bandbreite von Folgereaktionen. Die Lithiierung wird von einer funktionellen Gruppe (*ortho*-dirigierende Gruppe, *o*DG) im (hetero)aromatischen System selektiv in *ortho*-Stellung gelenkt und die Elektrophilzugabe im Folgeschritt gestattet die regiospezifische Synthese polysubstituierter Aromaten und Heteroaromaten.

Bei den Chinoxalinen hat die DoM bisher nur geringe Anwendung^[109] gefunden und Quéguiner^[106b] konstatierte in einer Versuchsreihe, dass mit den *o*DGs Chlor und Methoxy im Chinoxalin auch bei Variation des Elektrophils und der Reaktionsbedingungen eine Dimerisierung nicht vollständig unterdrückt werden kann.

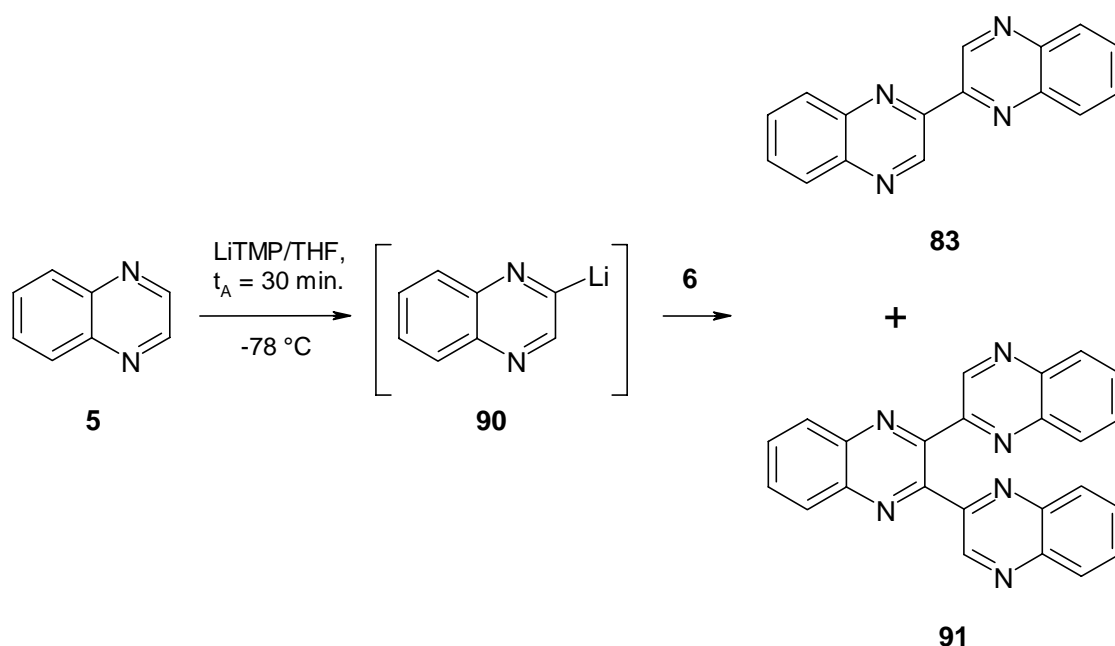
Für die Einführung von Substituenten in Carbocyclen und Heteroaromaten ohne *ortho*-dirigierende Gruppe sind aufgrund der geringeren Acidität Superbasen oder TMEDA/BuLi-Gemische^[110] erforderlich. Diazine^[106b] und Triazine^[105a, b, 107, 108a] besitzen durch die Ringstickstoffatome eine wesentliche höhere Acidität, so dass Metallierungsreaktionen auch ohne *o*DG erfolgreich durchgeführt werden konnten. Nur wenige Metallierungen an π -elektronenarmen Heterocyclen ohne *ortho*-dirigierte Gruppe sind bekannt, und für Chinoxaline bislang nicht beschrieben. Dabei steht die Frage in der Diskussion, ob die Ringstickstoffatome der Heterocyclen die Rolle der *ortho*-dirigierenden Gruppe^[108a] übernehmen können und einen dirigierenden Effekt auf die Ringposition der einzuführenden Substituenten ausüben. Im Chinoxalin sind die Ringpositionen C-2 und C-3 äquivalent aufgrund der symmetrischen Anordnung der Stickstoffatome und bestimmte Vorzugsrichtungen daher nicht gegeben.

Aus der vereinfachten Darstellung der Metallierung des Chinoxalins **5** ist ersichtlich, dass die Bildung des dimeren Produkts **83** maßgeblich bestimmt wird von der Lage des chemischen Gleichgewichts zwischen dem lithiierten Intermediat **90** und dem

Grundkörper **5**. Die Lage des chemischen Gleichgewichts zwischen **5** und **90** und die Stabilität des Lithio-Intermediats **90** ist abhängig vom Substrat **5**. Die entwickelten, unterschiedlichen präparativen Arbeitstechniken^[11] für die Metallierung berücksichtigen die Abhängigkeit und ermöglichen es, das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite des Produkts zu verschieben.

Bei der Akkumulationsmethode werden Base und Elektrophil aufeinander folgend zum Substrat gegeben. Die Zeit zwischen Basen- und Elektrophilzugabe wird als Akkumulationszeit bezeichnet und ist umso länger, je langsamer sich das Lithiointermediat infolge der Gleichgewichtseinstellung bildet. Ist das Gleichgewicht zu dem Intermediat verschoben, sollte sich das Produkt nach Reaktion mit dem Elektrophil rasch bilden. Die Methode der Gleichgewichtsverschiebung wird angewendet, wenn die Konzentration des Lithiointermediates nur gering ist, da die Gleichgewichtslage auf seiten der Ausgangsverbindung liegt. Base und Elektrophil werden daher gleichzeitig zugesetzt, um durch die Produktbildung dem Gleichgewicht kontinuierlich das Intermediat zu entziehen und die Reaktion in Richtung des Produkts zu lenken.

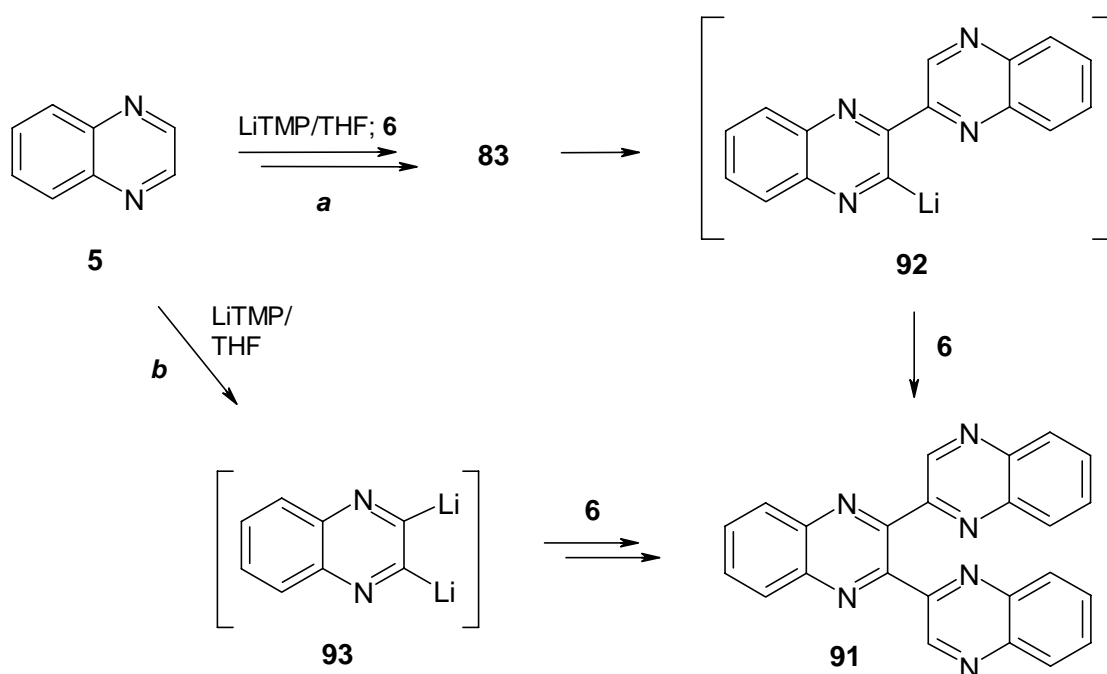
Da die gleichzeitige Zugabe von Base und Elektrophil die Kompatibilität der elektrophilen Komponente voraussetzt, ist die Methode der Gleichgewichtsverschiebung für unser Experiment nicht geeignet, denn das Chlorchinoxalin **6** würde im Gemisch mit der Base LiTMP sofort zu einem entsprechenden Lithiointermediat reagieren.



Unseren Versuch zur Darstellung von 2,2'-Bichinoxalinyll (**83**) führten wir somit nach der Methode der Akkumulation ($t_A = 30$ min.) unter Standardbedingungen (THF/ -78 °C/Ar) mit 1.25 Äquivalenten LiTMP und anschließend 2-Chlorchinoxalin (**6**) durch. Die Metallierung von Chinoxalin (**5**) ergab **83** in guten Ausbeuten (58 %), jedoch erhielten wir zusätzlich die 2,3-disubstituierte Verbindung **91** (17 %). Die spektroskopischen Daten bestätigen die Struktur von **91** und stimmen mit den Angaben von Higashino^[100c] überein, der die Substanz bei Grignard-Reaktionen mit 2-Cyanochinoxalin erhalten hatte.

Über den Ablauf der Bildung dimerer Produkte in Metallierungen gibt es unterschiedliche Vorstellungen, die für den Reaktionsverlauf anionische^[105a, 112] und carbenoide^[108a] Mechanismen vorschlagen. Eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen die Reaktionsbedingungen bei der Dimer-Bildung.

Die unerwartete Bildung des disubstituierten Chinoxalins **91** lässt sich durch zwei unterschiedlich verlaufende Metallierungsprozesse erklären (Schema 11). Im ersten Prozess wird ein sukzessiver Ablauf vorgeschlagen, der zweite ist durch ein Dilitho-



Schema 11: Darstellung eines möglichen Reaktionsmechanismus zur Bildung des 2,3-disubstituierten Chinoxalins **91**.

intermediat gekennzeichnet. Der Reaktion von **5** mit LiTMP über das Intermediat **90** ist die Dimerisierung mit den "Elektrophil" **6** nachgeschaltet, der sich von **83** ausgehend ein erneuter Metallierungsschritt mit der Base LiTMP zu **92** und die Abfangreaktion mit **6** anschließt. Entsteht **91** über den Reaktionsweg b, so wird aus dem Chinoxalin **5** zunächst mit LiTMP ein zweifach lithiiertes Intermediat **93** gebildet. So ist anzunehmen, dass die Dilithio- Spezies **93** entweder thermodynamisch günstiger ist als Monolithio-chinoxalin oder Zweitlithiierungen schneller ablaufen als Monolithiierungen. Jedoch erscheint ein sukzessiver Reaktionsablauf über Monolithiointermediate thermodynamisch bevorzugt, da ab-initio-Rechnungen^[96] an π -elektronenarmen Heterocyclen eine deutlich geringere thermodynamische Stabilität für dilithiierte gegenüber den Monolithio-Verbindungen ausweisen. Dies lässt Reaktionsweg a mit zwei aufeinander folgenden Metallierungsschritten (Lithio-Intermediate (**90**, **92**)/ Elektrophilabfangreaktionen) als den wahrscheinlicheren der beiden vorgeschlagenen erscheinen.

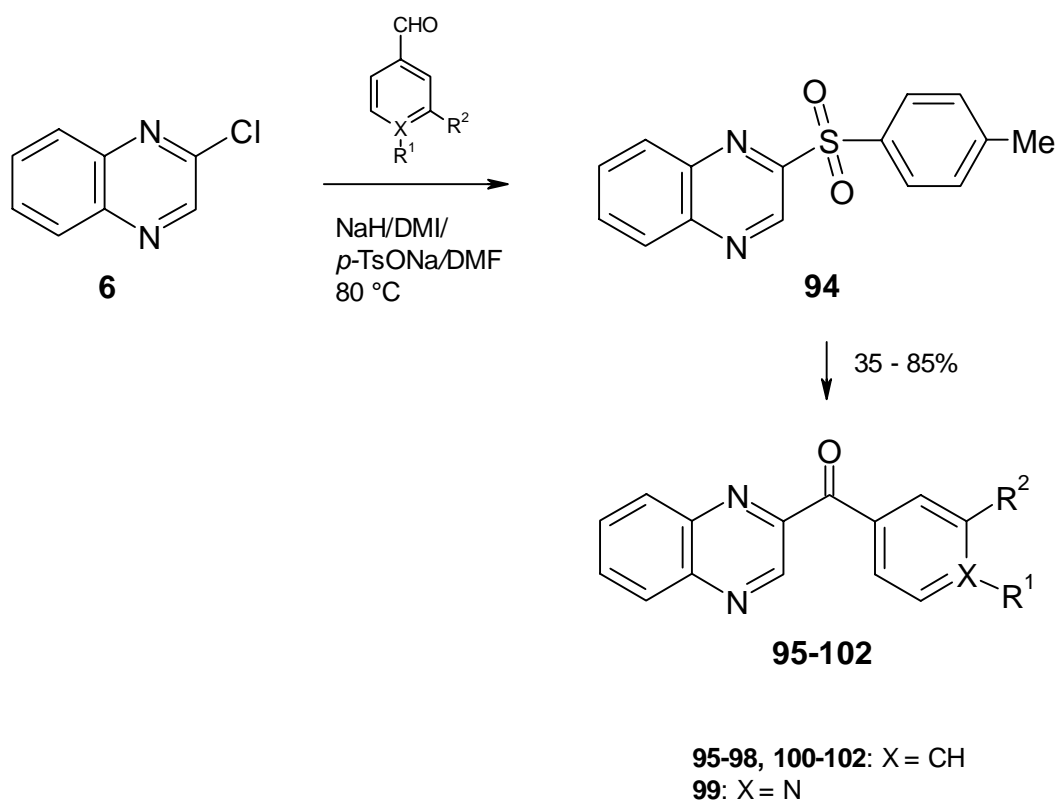
2.1.9 Synthese von Chinoxalinylnketonen

2.1.9.1 Aromatisch substituierte Chinoxalinylnketone

Unter den bislang vorgestellten Molekülgruppen in der allgemeinen Struktur **I** nimmt die Carbonyl-Gruppe als verbrückendes Strukturelement eine gesonderte Stellung ein, da sowohl freie Elektronenpaare als auch π -Elektronen zur Verfügung stehen, um die Konjugation zwischen den (hetero)aromatischen Molekülen zu ermöglichen. Jedoch ist aufgrund der Elektronegativität des Carbonyl-Sauerstoffs die Reaktivität der Gruppe für eine nucleophile Substitution am π -elektronenarmen Chinoxalin-System herabgesetzt, und daher sollten besondere Bedingungen für die Einführung dieser Molekülgruppe in den Heteroaromaten erforderlich sein. Auch auf die UV-Absorption der Chinoxalinylnketone (Kapitel 2.1.10) sollte sich der elektronische Charakter der Carbonyl-Gruppe auswirken und daher kommt dem aromatischen Substituenten der Gruppe eine besondere Bedeutung für das Absorptionsverhalten der Verbindungen zu.

Zur Darstellung aliphatischer und aromatischer Chinoxalinylnketone werden sehr unterschiedliche Synthesewege beschrieben. Das von Minisci^[113a] entwickelte Verfahren ist das einzige, das für die Darstellung von aliphatischen und aromatischen Heteroarylketonen geeignet ist. Im Hinblick auf die aromatischen Carbonyl-Komponenten, die durch Decarboxylierung von α -Ketosäuren gebildet werden, zeigt das Verfahren jedoch entscheidende Nachteile. Neben der schlechten Zugänglichkeit der α -Ketosäuren ist die Methode aufgrund ihrer geringen Toleranz gegenüber funktionellen Substituentengruppen in den Keto- bzw. Chinoxalinverbindungen eingeschränkt. Auch Synthesen, die durch Kondensation von Phenylendiaminen mit 1,2,3-Triketo-Verbindungen^[113b] oder durch Oxidation^[113c-e] der Methylen-Gruppe benzylierter Chinoxaline zu den entsprechenden Chinoxalinylnketonen gelangen, besitzen die bereits erwähnten Defizite.

Hingegen bietet die einer Benzoinkondensation ähnelnden Synthesvariation von Miyashita^[114] für die Darstellung heteroaromatischer Ketone entscheidende Vorzüge. Sie ermöglicht den recht breiten Einsatz aromatischer Aldehyde und von gut zugänglichen Halogenheterocyclen. Im Reaktionsverlauf (Schema 12) erfahren beide Ausgangsverbindungen, Aldehyd und Heteroaromat eine Aktivierung. Das Imidazolsalz fungiert als Katalysator^[115] und wirkt dabei ähnlich dem Cyanidion bei der Benzoinkondensation. Die Carbanionbildung ist nach dem Angriff an der Carbonyl-Gruppe des Aldehyds durch den Elektronenzug des heteroaromatischen Imidazols erleichtert und das Imidazol kann zudem das Carbanion effektiv stabilisieren.



Schema 12: Reaktionsschema zur Darstellung der Arylchinoxalinyllketone **95-102**; DMI = N,N'-Dimethylimidazoliumiodid; *p*-TsONa = Natrium-*p*-tolylsulfonat.

Das N,N-Dimethylimidazolium-Ylid ist, wie auch die Toluolsulfonyl-Gruppe, eine sehr gute Abgangsgruppe und beschleunigt den Substitutionsschritt und die Bildung der substituierten Benzoylchinoxaline **95-102**. Mit einem vorzeitigen Reaktionsabbruch bei einem unserer Experimente konnten wir die Bildung von **94** nachweisen. **94** ist also ein Zwischenprodukt und nicht lediglich eine Übergangsstufe. Einzige Problematik der Methode ist die Verwendung von Substituentengruppen mit C-H aciden Protonen in den Ausgangsverbindungen, die mit dem Azolium-Salz oder mit Natriumhydrid zu unerwünschten Nebenprodukten reagieren können. Neben alkylierten Chinoxalinyllketonen konnten damit erstmals auch Verbindungen mit funktionellen Gruppen im Aromaten wie **96-99** (Tabelle 12) synthetisiert und in moderaten bis guten Ausbeuten (38-85 %) erhalten werden. Bei den Benzoylchinoxalinen **96-99** ist durch den elektronenziehenden Effekt des *para*-Substituenten bzw. des Ringstickstoffs eine höhere Acidität des Carbonyl-Gruppenprotons und die leichtere Bildung eines

Carbanions anzunehmen, jedoch sind gerade für diese Derivate die Ausbeuten (**96-99**: 38–67 %) innerhalb der Reihe der dargestellten Ketone am niedrigsten. Bessere Ausbeuten konnten wir beim unsubstituierten Keton **95**^[113a, 114] (71 %) und bei den Substanzen mit elektronenspendenden Gruppen (**101**: 79 %; **102**: 85 %) beobachten. Das legt den Schluss nahe, dass die Nucleophilie der Carbonionen und damit deren Fähigkeit zur Substitution des Sulfonylchinoxalins **94** der entscheidende Faktor ist und nicht etwa die Geschwindigkeit der Carbonionen-Bildung infolge erhöhter Acidität.

Substituierte aromatische Carbonyl-Verbindungen und ihre ungesättigten Homologen sind Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten^[116], die der Frage nachgehen, ob der Einfluss von Substituenten in einer Beziehung zu den spektroskopischen Eigenschaften dieser Verbindungen steht. So konnte ein Zusammenhang zwischen der Bandenlage des $n \rightarrow \pi^*$ -Übergangs der Carbonyl-Gruppe und der chemischen Verschiebung des C-Atoms im ^{13}C bei Ketonen^[117] festgestellt und in einigen Fällen auch eine Korrelation der IR-Streckschwingung der Gruppe mit dem elektronischen Substituenteneinfluss bei Chalkonen^[116c, 118] und Benzophenonen^[116d] aufgezeigt werden. Eine eindeutige Abhängigkeit der Frequenz der Carbonyl-Streckschwingung von der Substituentenart in *para*-Stellung ist bei den heterocyclischen Ketonen **95-102** nicht zu beobachten (Tabelle 12).

Chinoxalinylketon	IR	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO)	$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO)
	$\nu_{\text{C=O}}$ [cm^{-1}]	δ (H-3)	δ (C-2)
95 : $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$	1677	9.42	147.69
96 : $\text{R}^1 = \text{COOH}, \text{R}^2 = \text{H}$	1670	9.47	148.10
97 : $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$	1676	9.47	147.98
98 : $\text{R}^1 = \text{CO-Aryl}, \text{R}^2 = \text{H}$	1663	9.53	147.96
99 : $\text{X} = \text{N}, \text{R}^2 = \text{H}$	1690	9.53	151.52
100 : $\text{R}^1 = i\text{-Pr}, \text{R}^2 = \text{H}$	1663	9.35	155.41
101 : $\text{R}^1\text{-R}^2 = \text{O-CH}_2\text{-O}$	1703	9.39	153.20
102 : $\text{R}^1 = \text{NMe}_2, \text{R}^2 = \text{H}$	1690	9.32	153.38

Tabelle 12: Zusammenstellung spektroskopischer Daten der Chinoxalinylketone **95-102**.

Die Frequenzen der Streckschwingungen liegen bei den in *para*-Stellung Carbonyl-Gruppen substituierten Verbindungen **96-98** im Bereich von 1670 cm^{-1} und damit niedriger als die des unsubstituierten Derivats **95**. Die Derivate mit elektronenspendenden Substituenten, **101** und **102**, absorbieren bei höheren Frequenzen, jedoch lassen sich das alkylierte Keton **100** und das Chinoxaliny-pyridinyl-keton **99** nicht dieser Tendenz zuordnen.

Die chemische Verschiebung des Chinoxalin-Protons H-3 (Tabelle 12) in *ortho*-Stellung zur Benzoyl-Gruppe gibt hier mehr Aufschluss: die Resonanzwerte für H-3 in den Ketonen **95-102** liegen zwischen $\delta(\text{H-3}) = 9.32\text{-}9.53$ und die geringe Schwankungsbreite verdeutlicht den starken Elektronenzug der Carbonyl-Gruppe und der Ringstickstoffatome in den Molekülen. Gegenüber den Verbindungen **100-102** sind die Protonsignallagen bei **96-99** stärker tieffeldverschoben. Dies deutet auf einen entschirmenden Effekt der elektronenziehenden zusätzlichen Carbonyl-Gruppen in *para*-Position bzw. des Pyridin-Ringstickstoffs hin. In der Reihe **95**→**100**→**101**→**102** ist eine Verschiebung des Protonensignals zu höherem Feld in etwa einhergehend mit der Stärke des elektronenspendenden Einflusses der aromatischen Substituenten gegeben.

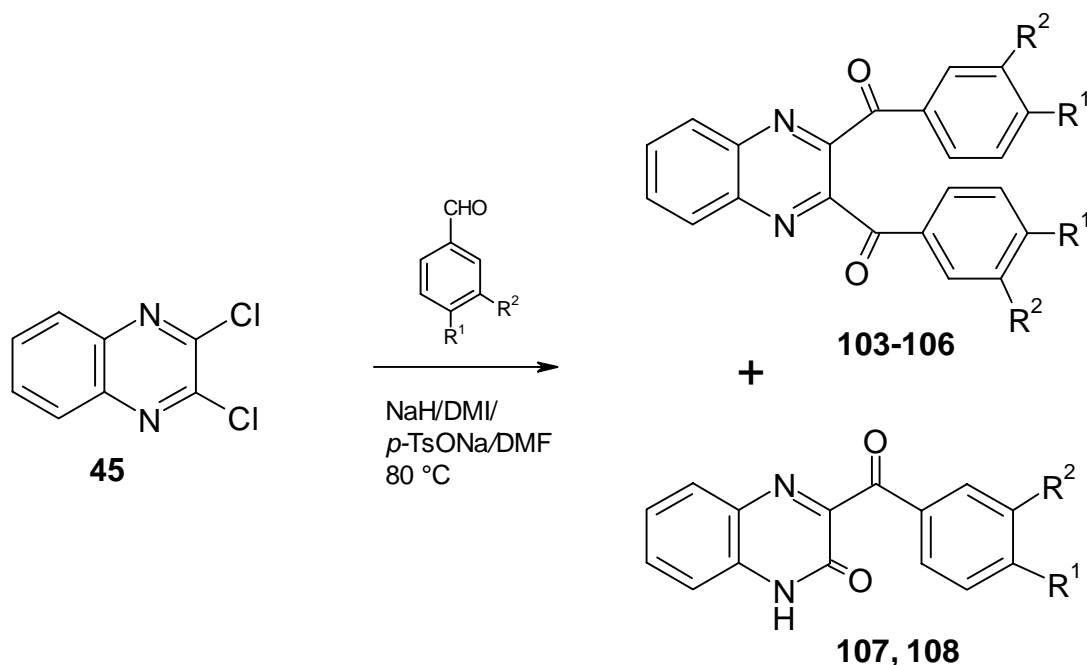
Indessen variieren die Werte für die chemischen Verschiebungen des C-2- und auch des C-3-Atoms stark untereinander und lassen keinen einheitlichen Verlauf erkennen, der auf Substituenteneffekte zurückzuführen wäre. In Tabelle 12 sind daher die chemischen Verschiebungen für C-2 nur beispielhaft aufgeführt.

2.1.9.2 Synthese von 2,3-dibenzoylierten Chinoxalinen

Der Grundkörper **103** und die Anisyl-Verbindung sind die einzigen bekannten Vertreter der Substanzklasse der Dibenzoylchinoxaline und konnten durch die Oxidation^[113c-e] der benzylierten Verbindungen erhalten werden. Die drastischen Reaktionsbedingungen gehen zu Lasten der Ausbeute infolge unerwünschter Zersetzungsprodukte und begrenzen zudem die Varianz von Substituentengruppen im

Molekül. Neben der Darstellung von mono-substituierten Benzoylchinoxalinen bot sich das Verfahren von Miyashita^[114] auch als alternative Synthesemethode für 2,3-disubstituierte Verbindungen an und mit dem 2,3-Dichlorchinoxalin (**45**) steht eine reaktive heterocyclische Ausgangskomponente zur Verfügung, die nach Anpassung der stöchiometrischen Reaktionsverhältnisse einen effizienten Zugang zu dieser Verbindungsklasse ermöglicht (Schema 13). Als Nebenprodukt konnten wir bei den Reaktionen zu **103** und **104** die Chinoxalinone **107** und **108** in geringen Ausbeuten (**107**: 12 %; **108**: 8 %) isolieren.

Da bei der dünnschichtchromatographischen Kontrolle der Reaktion ein zweites Produkt beobachtet werden konnte, ist eine stufenweise Abreaktion von **45** und die zwischenzeitliche Bildung eines 3-Chloro-2-benzoyl-chinoxalins anzunehmen. Im Zuge der essigsaurigen Reaktionsaufarbeitung erscheint die Hydrolyse des Chlor-substituierten Intermediats zu **107** ($R, R^1 = H$) und **108** ($R = CO_2Me, R^1 = H$) wahrscheinlich und die Änderung des R_f -Wertes gegenüber dem während der Reaktion beobachteten unterstützen unsere Vermutung.



Schema 13: Syntheseweg zu den 2,3-Dibenzoylchinoxalinen **103-106**; DMI = N,N'-Dimethylimidazoliumiodid; *p*-TsONa = Natrium-*p*-tolylsulfonat.

Chinoxaline	IR $\nu_{\text{C=O}}$ [cm^{-1}]	Ausbeute [%]
103 : $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$	1663	44
104 : $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$	1657	31
105 : $\text{R}^1 = i\text{-Pr}, \text{R}^2 = \text{H}$	1683	61
106 : $\text{R}^1\text{-R}^2 = \text{OCH}_2\text{O}$	1670	68

Tabelle 13: Übersicht synthetisierter disubstituierter Chinoxaline **103-106**.

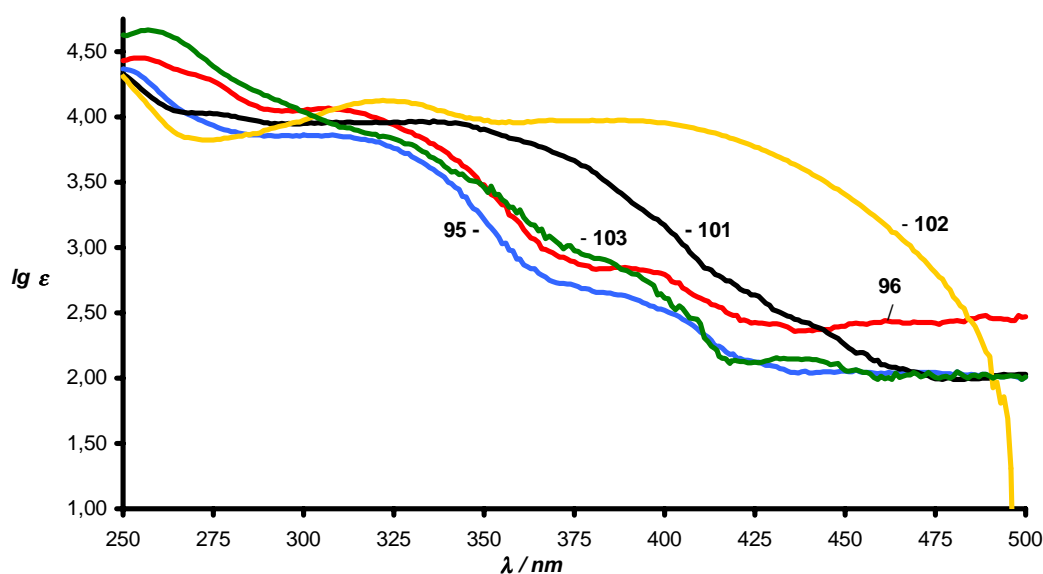
Offensichtlich ist die Zweitsubstitution des Chinoxalins durch die aromatischen Aldehyde erschwert bzw. aktivierende Substituenten in den Aldehyden begünstigen die Reaktion wie die Ausbeuten für **105** und **106** im Vergleich zu **103** und **104** belegen (Tabelle 13). Die zweifache Benzoyl-Substitution des Chinoxalins führt im Vergleich zu den mono-substituierten Chinoxalinyllketonen **95-102** zu keinen charakteristischen Veränderungen der Carbonyl-Schwingungsfrequenz im IR oder den Signallagen in den NMR-Spektren. Erst im UV-Spektrum (Kapitel: 2.1.10) tritt der Effekt des zusätzlichen Substituenten auf das π -elektronenarme Molekülsystem deutlich zutage.

Mit der Anwendung einer Benzoin-Kondensation in Kombination mit einem effizienten Katalysatorsystem konnte eine Reihe neuer Chinoxalinyllketone erschlossen werden. Da die Methode eine breite Varianz von Substituentengruppen zulässt, war es möglich, auf diesem Weg auch funktionelle Gruppen in das Molekül einzuführen. Das Verfahren konnte ebenfalls erfolgreich für die Darstellung von Diaroylchinoxalinen **103-106** eingesetzt werden, die, im Gegensatz zu den bislang bekannten aufwendigen Methoden, nun in moderaten bis guten Ausbeuten in einer einstufigen Reaktion zu erhalten sind.

2.1.10 Die UV-Absorption der Chinoxalinylketone 95-106

Bei den diskutierten Strukturen **8-30** und **54-64** zeigte sich der sehr unterschiedliche Einfluss der Carbonyl-Gruppe als Substituent am Chinoxalin und im Aromaten auf einzelne Absorptionsbanden, der in Abhängigkeit von der Position sehr empfindlich die elektronische Umgebung der Carbonyl-Gruppe widerspiegelt. In den Elektronenspektren der Benzoylchinoxaline **95-106** tritt dieser Einfluss durch die Brückenposition der Carbonyl-Gruppe zwischen aromatischem und heteroaromatischem Rest besonders ausgeprägt in Erscheinung. Die Chinoxaline **95-106** absorbieren vorwiegend im UVAII-/B-Bereich, wobei aufgrund der nicht vollständigen Koplanarität von Carbonyl- und aromatischen Gruppen bei Benzophenonen und Benzoylnaphtalinen^[119] auch für diese Substanzklasse hypso- und hypochrome Effekte in der UV-Absorption anzunehmen sind. Im längstwelligen Absorptionsbereich der Benzoylchinoxaline sind bei einigen Derivaten (z. B.: **95**, Abb. 9) noch die intensitätsschwächeren Schultern ($\lg \varepsilon \sim 2.75$) einer weiteren Bande bei etwa $\lambda \sim 375$ nm zu erkennen, deren Ausläufer sich bis auf Wellenlängen um $\lambda \sim 420$ nm erstrecken. Bei den Derivaten **101** und **102** (Tabelle 14; Abb. 9) führt die Substitution mit den starken elektronenspendenden Methylendioxo- und Dimethylamino-Gruppen im Aromaten zu einer enormen bathochromen Ausdehnung der langwelligen Absorption, so dass die Schulter bei diesen Verbindungen nicht zu beobachten ist. Mit Ausnahme dieser Verbindungen zeigen die anderen Ketone **95-99** und **100** ein von den Substituenten nahezu unabhängiges Absorptionsverhalten und die wenig strukturierten UV B-Absorptionsbanden im Bereich von $\lambda \sim 290-320$ nm besitzen sehr ähnliche Intensitäten ($\lg \varepsilon \sim 4.0$).

Chinoxalin	$\lambda_{1,\text{Max}}$ [nm] (lg ϵ)	$\lambda_{2,\text{Max}}$ [nm] (lg ϵ)
95 : $R^1, R^2 = H$	300 (3.86)	
96 : $R^1 = \text{COOH}, R^2 = H$	307 (4.08)	
97 : $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}, R^2 = H$	319 (3.91)	
98 : $R^1 = \text{CO-Aryl}, R^2 = H$	320 (4.03)	
99 : $X = N, R^2 = H$	355 (3.74)	
100 : $R^1 = i\text{-Pr}, R^2 = H$	290 (4.08)	
101 : $R^1\text{-}R^2 = \text{O-CH}_2\text{-O}$	336 (3.97)	
102 : $R^1 = \text{NMe}_2, R^2 = H$	322 (4.13)	389 (3.97)

Tabelle 14: Mono-substituierte Benzoylchinoxaline **95-102**.Abb. 9: Mono- und disubstituierte Benzoylchinoxaline **95, 96, 101-103**.

Zu kürzeren Wellenlängen hin schließt sich an die UV B-Absorption eine intensitätsstarke Bande (lg $\epsilon \sim 4.5$) mit Maximas zwischen $\lambda \sim 246\text{-}254$ nm innerhalb

der Reihe der Benzoylchinoxaline **95-102** an. Die Bande in diesem Bereich kann auf Übergänge des Benzols^[120] zurückgeführt werden.

Substituenteneffekte, wie sie bei den Anilinochinoxalinen **8-30** und **54-64** festgestellt werden konnten, sind nur in eingeschränktem Maße auf das Molekülsystem der Benzoylchinoxaline **95-102** zu übertragen, jedoch sind wesentliche Analogien zu erkennen. Eine Carbonyl-Gruppe im Aromaten (COR⁴-Substituent) in *para*-Stellung zur Keto-Gruppe wirkt ähnlich intensivierend wie in den Verbindungen **8-30**, jedoch differenzierter auf die einzelnen Absorptionsbanden. Die höhere Absorptionsintensität der Verbindung im kürzeren und mittleren Wellenlängenbereich wird durch die Konjugationserweiterung mit der COR⁴-Gruppe hervorgerufen.

Ein Alkyl-Substituent in *para*-Stellung des Aromaten zeigt auf die Lage des Absorptionsmaximums in der Verbindung **100** keinen Einfluss, erhöht jedoch ebenfalls die Intensität der UV-Absorption, die im Verlauf dem intensitätsschwächeren Benzoylchinoxalin **95** gleicht. Die Substitution des Aromaten in 4-Position mit der mittel bzw. sehr starken elektronenspendenden Methylendioxo- bzw. der Dimethylamino-Gruppe führt zu einer enormen, gleichmäßig intensitätsstarken Ausdehnung der UV B-Absorption um $\Delta\lambda \sim 25$ nm bei **101** bzw $\Delta\lambda \sim 70$ nm bei **102** in den UV AI-Bereich. Durch einen starken elektronenspendenden Substituenten in *para*-Stellung und der in 1-Position befindlichen Carbonyl-Gruppe im Aromaten, deren Akzeptorwirkung durch die Substitution mit dem Chinoxalin noch verstärkt wird, entsteht ein stark polares Donor-Akzeptor-Molekül. Im Fall der stärkeren Dimethylamino-Gruppe führt dies zu geringeren Energiedifferenzen der Absorptionsübergänge und zu dem beobachteten, starken bathochromen Shift. Der Vergleich zwischen den Methylendioxo- bzw. Dimethylamino-substituierten Benzoyl- (**101** und **102**) und Anilinochinoxalinen (**16** und **17**) verdeutlicht den Einfluss der elektronischen Umgebung auf die Donor- oder Akzeptorfähigkeit einer Gruppe im Molekül. Im Anilinochinoxalin bilden der Heterocyclus und die Amino-Gruppe ein direktes Donor-Akzeptor-System und Elektronendonoren in *para*-Stellung können die schon starke Donorfähigkeit der Amino-Gruppe zwar noch verstärken, doch bleibt der Effekt aufgrund der Substituentenposition und der nur mittleren Akzeptorstärke des

Chinoxalins gering, wie die schwache bis moderate Ausdehnung der langwelligen Absorption von **16** und **17** zeigt.

Die Wirkung des Pyridyl-Rings auf das Absorptionsverhalten konnten wir schon bei dem Pyridylethenylchinoxalinon **68** kennenlernen: Der Ringstickstoff im Pyridin sorgt für eine Absenkung der Energiezustände^[71] im Ring. Die dadurch verringerten Energiedifferenzen äußern sich in dem bekannten, auch bei **99** zu beobachtenden Rotshift der langwelligen Absorptionsbande. Die Bandenintensität hingegen wird kaum beeinflusst und ist der von **95** vergleichbar.

In den Elektronenspektren zeigen die aliphatischen Chinoxalinylnketone **109** und **110** deutliche Ähnlichkeiten zu den aromatischen Vertretern **95-102** (Tabelle 15). Die Verbindungen absorbieren im mittleren UV-Bereich bei $\lambda \sim 305$ nm und damit etwas kurzwelliger ($\Delta\lambda \sim 20$ nm) als die substituierten Benzoylchinoxaline **96-98**. Die Absorptionsintensitäten und die Ausdehnung der langwelligen Banden entsprechen annähernd dem des unsubstituierten **95** und belegen, dass vorwiegend die Übergänge im Chinoxalin und zwischen Carbonyl-Gruppe und Heteroaromat für die Intensität der langwelligen Banden verantwortlich sind. Die Übergänge des gesamten Moleküls sind an der Absorption in diesem Bereich offensichtlich nur wenig beteiligt bzw. sehr schwach. Grund ist eine gering ausgeprägte Konjugation im Molekül und auch durch einen aromatischen Substituenten wird diese nicht wesentlich beeinflusst und ausgedehnt, wie der Vergleich des Benzoylchinoxalins **95** mit 2-Acetylchinoxalin **109** unterstreicht. In der UV-Absorption stellen sich die Verbindungen **95-106** als ein aus den zwei Teilbereichen Chinoxalin/Aromat bestehendes Molekülsystem dar, wobei die Übergänge in den Ringen und unter Einbeziehung der Carbonyl-Gruppe im Wesentlichen zur UV-Absorption beitragen, während solche zwischen den Ringen eine untergeordnete Rolle spielen.

Signifikante Veränderungen in der UV-Absorption ergeben sich jedoch bei den aromatischen dibenzoylierten Chinoxalinen **103-106**. Mit der Einführung der zweiten Substituentengruppe wird der hypsochrome Effekt auf die Absorptionsbanden, den wir schon bei den mono-substituierten Derivaten **95-102** feststellen konnten, noch verstärkt.

Die Absorptionsmaxima der Verbindungen liegen nun im UV C-Bereich bei $\lambda \sim 250$ -265 nm (Tabelle 15).

Chinoxalin	$\lambda_{1,\text{Max}}$ [nm] (lg ϵ)	$\lambda_{2,\text{Max}}$ [nm] (lg ϵ)
103 : R ¹ , R ² = H	256 (4.66)	
104 : R ¹ = CO ₂ Me, R ² = H	261 (4.64)	
105 : R ¹ = <i>i</i> -Pr, R ² = H	252 (4.41)	295 (3.94)
106 : R ¹ -R ² = OCH ₂ O	250 (4.43)	359 (3.88)
109	305 (3.83)	
110	307 (3.81)	

Tabelle 15: UV-Absorptionsmaxima und -intensitäten der 2,3-disubstituierten Benzoylchinoxaline **103-106** und der Acetylchinoxaline **109** und **110**.

Das Absorptionsverhalten von **105** und **106** lässt deutliche Parallelen zu dem der mono-substituierten Chinoxalinylnketone **101** und **102** erkennen. Der Bande maximaler Intensität folgt eine etwas schwächere, aber gleichmäßig intensive, die sich über den Wellenlängenbereich von $\lambda \sim 295$ -360 nm erstreckt. Der UV B/A-Bereich stellt sich bei den Diketonen **103** und **104** als Überlagerung mehrerer Bandenschultern dar. Der Absorptionsbereich ist bei diesen Verbindungen nur wenig ausgeprägt und ähnelt im Verlauf dem des Benzoylchinoxalins **95** (**103**: Abb. 9)..

Die Elektronenspektren der Chinoxalinylnketone **95-106** sind vom starken Einfluss der Carbonyl-Gruppe gekennzeichnet, die in Kombination mit dem π -elektronenarmen Chinoxalin wesentlich für die UV B-Absorption und moderate Intensitäten der Verbindungen verantwortlich ist. Sehr deutliche Intensitäts- und Wellenlängenzunahmen sind mit elektronenspendenden Substituentengruppen im Aromaten zu erreichen und belegen den polaren Charakter der Moleküle, die als aus

zwei Teilbereichen (Chinoxalin/Aromat) bestehende Systeme aufgefasst werden können..

In Anbetracht der Absorptionseigenschaften der Verbindungsklassen **95-102** und **103-106** und der schwierigen Einflussnahme durch Substituentenvariation, entschlossen wir uns zu einer Strukturmodifikation. Für Modifikationen erschienen uns die Methylketone **109** und **110** besonders geeignet, da sie vergleichbare Absorptionseigenschaften besitzen und neben der Wahl, die Carbonyl-Gruppe für Folgereaktionen zu nutzen, auch die Möglichkeit besteht, an der Methyl-Gruppe Reaktionen durchzuführen.

2.1.11 Synthese von Chinoxalinen mit Chalkon-Struktur

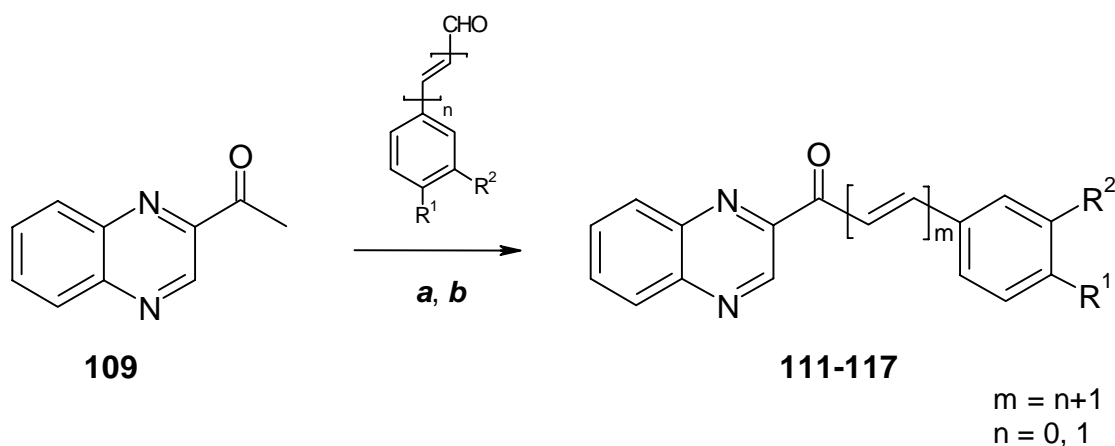
2.1.11.1 Darstellung von Aryl-substituierten α,β -ungesättigten Carbonyl-chinoxalinen

Wie zuvor in Kapitel 2.1.10 erwähnt, bietet die Struktur der Acetylchinoxaline **109**^[121] und **110**^[122] die Möglichkeit, sowohl an der Carbonyl- als auch Methyl-Gruppe weiterführende Reaktionen vorzunehmen. Mit einer Strukturmodifikation war zugleich die Forderung verknüpft, im Sinne der allgemeinen Struktur **I** eine neue Molekülgruppe zu erhalten, die prinzipiell mit dem Chinoxalin und einem weiteren aromatischen System in Konjugation treten könnte. Vor diesem Hintergrund war die Methyl-Gruppe die geeignete Reaktionsposition, da sie den Erhalt der Carbonyl-Gruppe erlaubte und aufgrund der zu erwartenden hohen C-H-Acidität eine ausreichende Reaktivität versprach. Der Elektronenzug des in Nachbarschaft befindlichen Chinoxalins und der Carbonyl-Gruppe erhöht die Acidität der Methyl-Protonen und erleichtert die Deprotonierung, wodurch die Gruppe nucleophilen Charakter erhält.

In den bisherigen Synthesen reagierten die Chinoxaline nur als elektrophile Komponenten und eine Derivatisierung mit Carbonylverbindungen, wie im Falle der Benzoylchinoxaline **95-106** mit aromatischen Aldehyden, ist erschwert und erfordert

besondere Bedingungen. Die Acetyl-Derivate **109** und **110** sind quasi "umgepolte" Chinoxaline und können als nucleophile Reaktanden eingesetzt werden. Vorzugsweise werden die Acetylchinoxaline **109** und **110**, die nach dem Verfahren von Minisci^[113a] gut zugänglich sind, basenkatalysiert zur Reaktion gebracht, da sie als Enolat eine höhere Nucleophilie besitzen.

Unser Synthesevorhaben sah vor, die enolisierten Chinoxaline **109** und **110** mit aromatischen Aldehyden und Ketonen zu α , β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen mit einer sogenannten Chalkon-Struktur umzusetzen.



Schema 14: Kondensation aromatischer Aldehyde mit **109** zu Chalkon-artigen Chinoxalinen **111-117**; Methode **a**: ethanol. KOH (10 %), EtOH abs., -10 °C→RT, 6h ; Methode **b**: Piperidin, EtOH abs., -10 °C→RT, 15-18h.

Da aromatische Aldehyde nicht enolisieren können, agieren sie nicht als nucleophile Komponenten. Zudem sollte das Additionsprodukt sehr leicht Wasser abspalten, da das entstehende Enon mit dem aromatischen System in Konjugation steht. Die Methode wird manchmal als Claisen-Schmidt-Variante^[123] der Aldolkondensation bezeichnet und wurde auch zur Darstellung einiger Azachalkone^[124] angewandt. Diese Verfahren verwenden jedoch ausschließlich Benzaldehyde mit elektronenziehenden Substituenten oder das heteroaromatische Fufural.

In Abstimmung auf die Substituentengruppe und die Reaktivität der aromatischen Carbonyl-Verbindung ist neben der Art der Base insbesondere die Temperatur ($-10^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$) bei der Reaktion entscheidend, da durch diese Faktoren bei gemischten Aldol-Reaktionen die unerwünschte Bildung von Nebenprodukten gering gehalten werden kann. Während die Kondensation mit Benzaldehyd und 4-Isopropylbenzaldehyd effizient von Kaliumhydroxid katalysiert wird, ist Piperidin die Base der Wahl bei der Reaktion von **109** mit den 1,4- Dicarbonyl-Verbindungen und dem Piperonal. Für die Umsetzung mit den ungesättigten Aldehyden erwies sich Piperidin ebenfalls als geeignet, da mit dieser Base die Nebenreaktion einer Addition an die Doppelbindung unterbleibt (Tabelle 16).

Chinoxaline	Doppelbdg.- Zahl	Ausbeute [%]
111 : $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$	1	63
112 : $\text{R}^1 = \text{CHO}, \text{R}^2 = \text{H}$	1	58
113 : $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$	1	46
114 : $\text{R}^1 = i\text{-Pr}, \text{R}^2 = \text{H}$	1	69
115 : $\text{R}^1\text{-R}^2 = \text{O-CH}_2\text{-O}$	1	66
116 : $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$	2	73
117 : $\text{R}^1 = \text{NMe}_2, \text{R}^2 = \text{H}$	2	47

Tabelle 16: Substituentenmuster der Azachalkone **111-117**.

Methylketone bilden bei Kondensation nach diesem Reaktionstyp^[125] bevorzugt Doppelbindungen mit der *E*-Konformation aus. Dabei wird die Stereoselektivität durch den Dehydratisierungsschritt bestimmt. Der Übergangszustand für die Eliminierung, der zu der *trans*-Doppelbindung führt, ist wegen der geringeren sterischen Wechselwirkung zwischen dem Chinoxalin-Substituenten am Keton und dem Phenyl-Ring begünstigt.

In Kapitel 2.1.9.1 wurde schon angesprochen, dass neben Benzophenonen^[116] auch Chalkone^[116c, 118] mit Blick auf mögliche Zusammenhänge zwischen strukturellen

Faktoren und spektroskopischen Eigenschaften untersucht worden sind. Gegenstand dieser Arbeiten^[116, 125] war die Untersuchung einer Frequenzabhängigkeit der Carbonyl-Streckschwingung der Moleküle im IR. Ein deutlicher Einfluss von Substituenten in den Chinoxalinylochalkonen **111-117** auf die IR-Frequenz der C=O-Schwingung kann, ähnlich wie bei den Ketonen **95-106** (Kapitel 2.1.9.1), nicht beobachtet werden (Tabelle 17).

	IR	¹ H-NMR(CDCl ₃)			³ J (H _a , H _b)[Hz]
	$\nu_{\text{C=O}}[\text{cm}^{-1}]$	δ (H-3)	δ (H _a)	δ (H _b)	
111	1677	9,58	7.97	8.34	16.06
112	1670	9.58	7.98	8.45	16.07
113	1663	9.65	8.04	8.48	16.12
114	1677	9.57	7.95	8.28	16.04
115	1670	9.55	7.88	8.13	15.87
116	1677	9.55	7.80 (7.06)	7.88 (7.18)	16.01
117	1657	9.62	7.35 (6.54)	7.42 (7.05)	16.04

Tabelle 17: IR- und ¹H-NMR-Daten der α,β -ungesättigten Carbonyl-chinoxaline **111-117**.

Der Grundkörper **111**^[124] zeigt im IR eine C=O-Schwingungsfrequenz von 1677 cm⁻¹, die auch beim alkylierten Chalkon **114** ($\nu = 1677 \text{ cm}^{-1}$) zu erkennen ist. Eine Veränderung der Frequenz lässt sich erst mit heteroaromatischen Substituenten (**117**: Dimethylamino-Gruppe) im Phenyl-Ring feststellen, jedoch ist kein Rückschluss auf die Art des Substituenten (Donor/Akzeptor) möglich. Die Carbonyl-Schwingung absorbiert in **112** und **115** jeweils bei $\nu = 1670 \text{ cm}^{-1}$. Die zusätzliche Doppelbindung im Derivat **116** hat keinen Einfluss auf die Frequenzlage ($\nu = 1677 \text{ cm}^{-1}$), erst durch den Dimethylamino-Substituenten in **117** wird die Frequenz signifikant abgesenkt ($\nu = 1657 \text{ cm}^{-1}$). Der Vergleich zwischen den Verbindungsklassen der Chinoxalinylochalkone **95-102** ($\nu \sim 1677 \text{ cm}^{-1}$) und den Azachalkonen **111-117** ($\nu \sim 1670 \text{ cm}^{-1}$) verdeutlicht zudem den geringen strukturellen Einfluss, der sich durch die zusätzliche Doppelbindung in **111-**

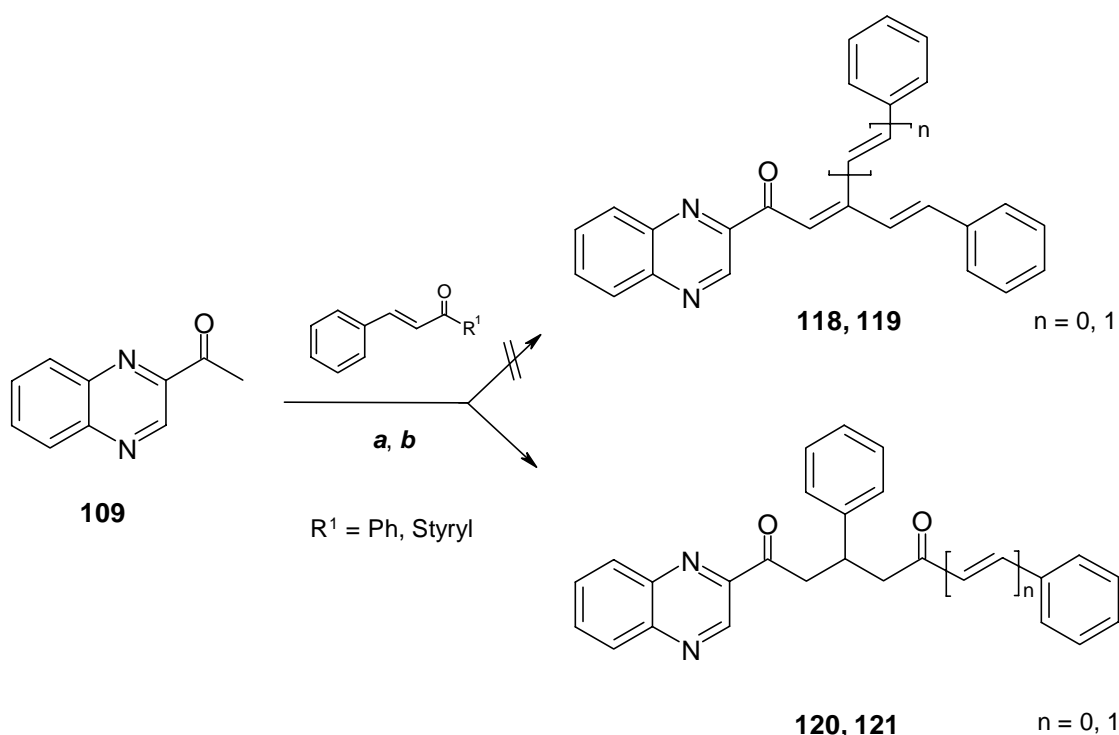
117 auf die C=O-Frequenz ergibt. Prägnanter stellt sich der Substituenteneffekt bei den α , β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen **111-117** für die chemischen Verschiebungen des Protons H-3 und der olefinischen Protonen H_a und H_b dar (Tabelle 17). Während die Auswirkungen auf das *ortho*-ständige Proton H-3 eher gering sind, aber doch eine klare Tendenz erkennen lassen, ist der Effekt bei den Protonen H_a und H_b ausgeprägt. So ist mit elektronenziehenden Substituenten und anzunehmender Entschirmung ein kontinuierlicher Anstieg der chemischen Verschiebungswerte für die Protonen bei **112** und **113** gegenüber **111** zu verzeichnen. **114** und **115** zeigen entsprechende gegenläufige Werte. **116**^[106c] und **117** sind in diesen Verlauf nicht einzuordnen, da eine weitere Olefin-Struktureinheit offensichtlich die beschriebenen Verhältnisse erheblich beeinflusst.

Die Kopplungskonstante der Verbindungen **111-117** zwischen H_a und H_b gibt diese Tendenz ebenfalls wieder, und reflektiert mit etwas erniedrigten Werten die veränderten Strukturverhältnisse gegenüber den ungesättigten Chinoxalinen **66-71** ($^3J_{a,b} \sim 16.30$ Hz).

2.1.11.2 Reaktionen von 2-Acetylchinoxalin (**109**) mit aromatischen Ketonen

Aufgrund der geringen Reaktivität von Ketonen im Vergleich zu Aldehyden war bei den Umsetzungen mit schlechteren Ausbeuten zu rechnen. Jedoch nahmen die Reaktionen von **109** mit aromatischen Ketonen nicht den erwarteten Verlauf zu den Kondensationsprodukten, sondern führten teilweise zu überraschenden Ergebnissen. In einer Michael-artigen Reaktion addiert das Acetylchinoxalin **109** an die α , β -ungesättigten Diphenylketone und bildet die Produkte **120** und **121** (Schema 15).

In keinem Fall konnten wir eine Addition des enolisierten Chinoxalins **109** an die Carbonyl-Gruppe der Ketone feststellen. Der elektrophile Charakter des Carbonyl-Kohlenstoffs ist durch die Konjugation zu den Doppelbindungen zu abgeschwächt für einen Enolat-Angriff. Die 1,4-Addition an die Ketone verdeutlicht jedoch, dass die bei der Enolat-Addition auftretende Ladung gerade bei diesen Carbonyl-Verbindungen sehr effektiv über das gesamte Molekül delokalisiert und stabilisiert werden kann.

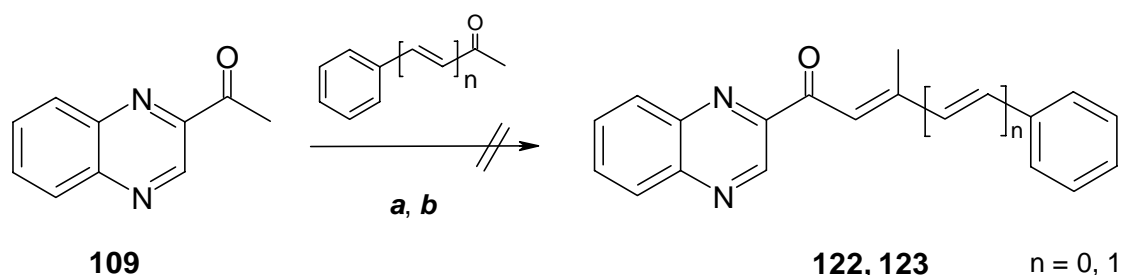


Schema 15: Michael-artige Reaktion aromatischer Ketone mit **109** zu den Addukten **120** und **121**; Methode **a**: Et_3N , EtOH abs., $-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4h; Methode **b**: ethanol. KOH (10 %), EtOH abs., $-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15-18h.

Das mit dem Additionsschritt des enolisierten Chinoxalins wiederum gebildete Enolat-Anion wird von einem Proton des Lösungsmittels Ethanol zu den Produkten abgefangen. Auch die spektroskopischen Daten (NMR, IR, MS) stehen im Einklang mit den Strukturen von **120** und **121**. Dabei gibt im ^1H -NMR-Spektrum die Signallage und Kopplung des Methin-Protons in α -Stellung des Aromaten zu den Protonen der Methylen-Gruppen genauen Aufschluss über die Verknüpfungsposition. Das Signal des Protons bei $\delta = 3.91$ (**120**) bzw. 4.18 (**121**) ist zu einem Multiplett durch die Kopplung zu den jeweils diastereotopen Protonen des Chinoxalins und des Ketons aufgespalten. In den long-range-Experimenten konnten die Befunde der ^1H -NMR-Spektren durch die Kopplung des Protons am Stereozentrum mit den beiden Keto-Gruppen in β -Position bestätigt werden. In den IR-Spektren sind je zwei intensive Absorptionsbanden bei (**120**: $\nu = 1683\text{ cm}^{-1}$; 1670 cm^{-1}) (**121**: 1678 cm^{-1} ; 1672 cm^{-1}) zu erkennen, die den C=O-Schwingungen der Keto-Gruppen zuzuordnen sind.

Aufgrund des stereogenen Zentrums in den Additionsprodukten **120** und **121** sind bei der Synthese vermutlich beide möglichen Stereoisomere als Gemisch angefallen, das sich jedoch, bedingt durch die sehr ähnlichen R_f -Werte der Stereoisomeren, säulenchromatographisch nicht auftrennen lässt.

Mit aromatischen Methylketonen ist auch bei Variation der Base keine Reaktion zu beobachten (Schema 16). Obwohl das Benzylidenaceton zwar ebenfalls ungesättigt ist, erfordert die Reaktion offensichtlich aber ein zweites aromatisches System zur Stabilisierung der mit der Addition des enolisierten Chinoxalins **109** auftretenden Ladung.

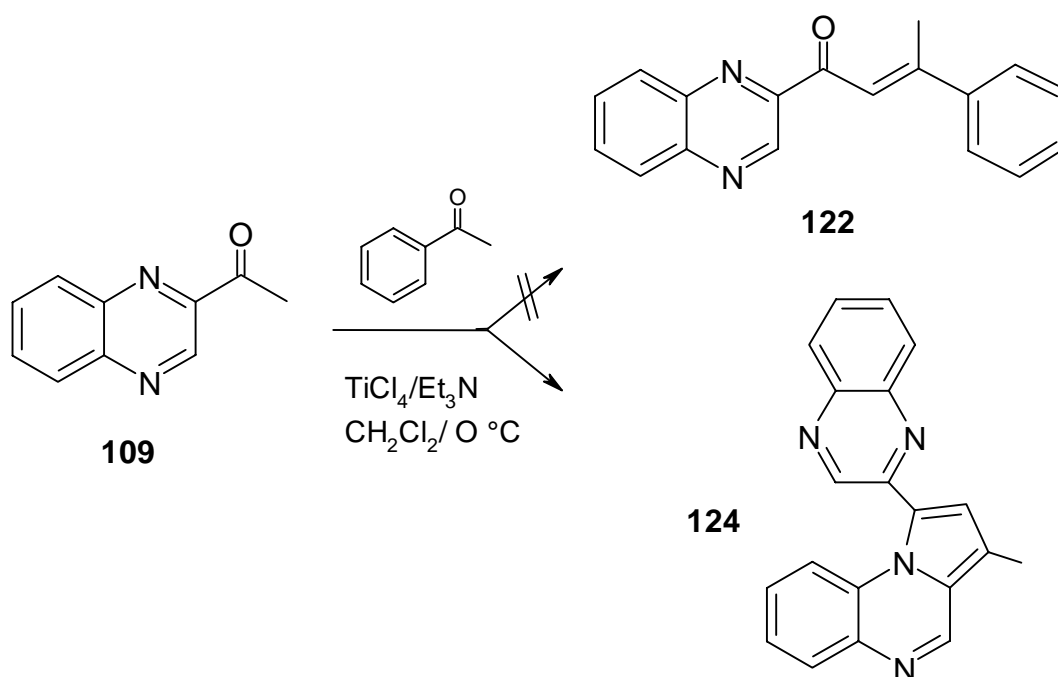


Schema 16: Methode *a*: Et_3N , EtOH abs., $-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 4h; Methode *b*: Piperidin, EtOH abs., $-10\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15-18h.

Unter den gewählten basischen Bedingungen waren die Methylketone nicht zur Reaktion zu bringen. Zur Aktivierung der Carbonyl-Gruppe von Ketonen für nucleophile Angriffe werden zusätzlich häufig Lewis-Säuren^[126], aber auch basisches Aluminiumoxid^[127] als Katalysatoren eingesetzt.

Für unsere Versuche verwendeten wir Titan-tetrachlorid^[128] als Lewis-Säure-Katalysator, um die Keto-Gruppe des Acetophenons für den sich anschließenden Additionsschritt des heteroaromatischen Enolats **109** zu aktivieren. Anhand der dünnschichtchromatographischen Analyse war die Bildung eines neuen Produkts nach kurzen Reaktionszeiten zu erkennen, wobei jedoch nur die Konzentration des Chinoxalins **109** und nicht die des Acetophenons abnahm. Nach der Aufarbeitung

konnten wir in einer Ausbeute von 62 % eine intensiv gelbgefärbte Substanz **124** isolieren. Doch weder die Beobachtungen bei der Dünnschichtchromatographie aufgrund des erwarteten R_f -Wertes, noch die Farbe oder die spektroskopischen Daten der Substanz **124** ließen sich mit der erwarteten Struktur eines heteroaromatischen Chalkons vereinbaren. Die Durchführung weiterer Versuche mit Benzylidenacetone, mit Acetophenon als Enolat-Komponente bzw. nur mit **109** in Abwesenheit eines aromatischen Ketons erbrachte ebenfalls die Verbindung **124** als einziges Produkt. Da die Bildung von **124** auch ohne aromatische Ketone ablief, also allein durch das Acetylchinoxalin **109** bestimmt wurde, konnte es sich hierbei nur um ein Selbstkondensationsprodukt handeln. Mit den spektroskopischen Analysen konnte die Struktur aufgeklärt und unsere Annahme belegt werden, dass das Pyrrolochinoxalin **124** durch Kondensation zweier Moleküle **109** entstanden ist.

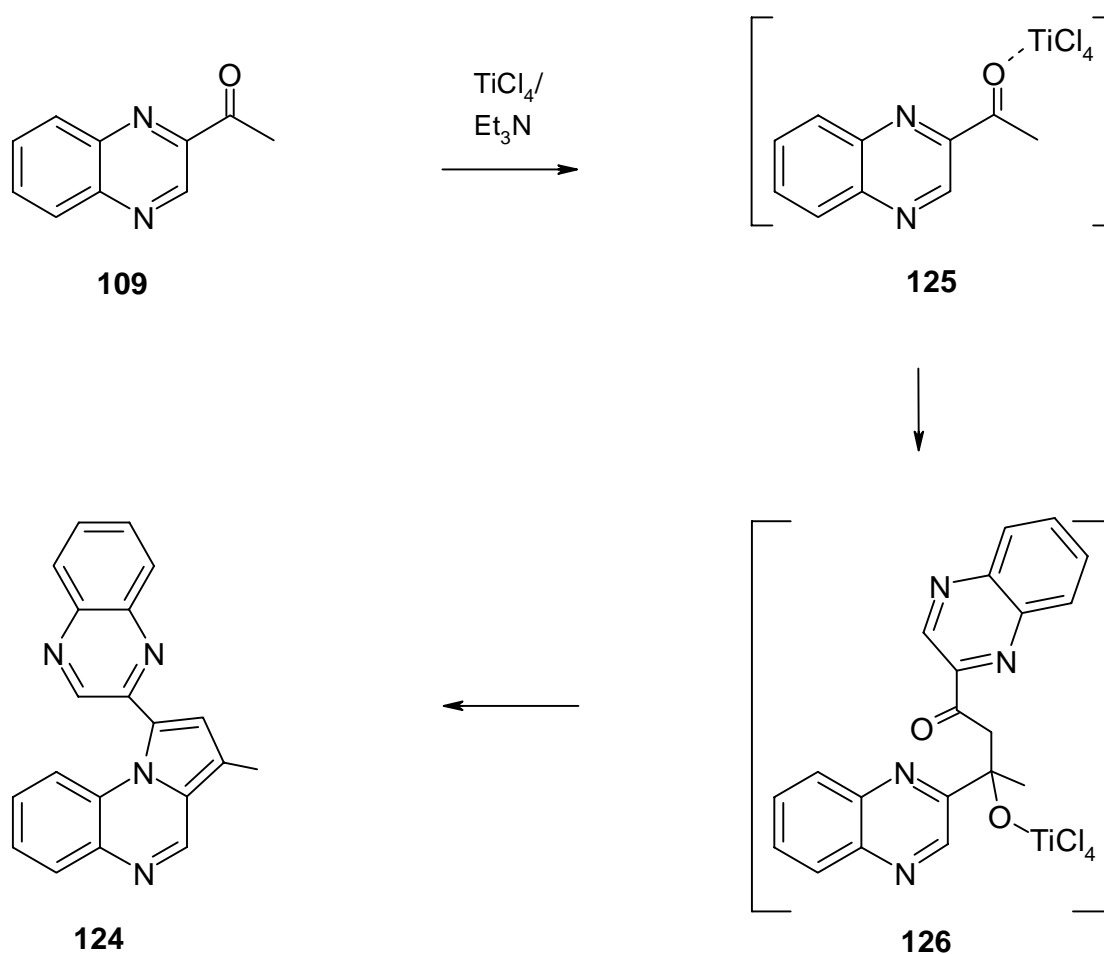


Durch die Ringanellierung sind die Signale für die vier aromatischen Protonen des Pyrrolochinoxalins im ^1H -NMR-Spektrum stark aufgespalten und die gewöhnlich zu beobachtende paarweise Äquivalenz für H-5/H-8 und H-6/H-7 ist nicht mehr gegeben. Im zweiten Chinoxalinmolekül ist durch die Verknüpfung die Äquivalenz der Protonen

H-5'/H-8' (H-8': $\delta = 7.91$; H-5': $\delta = 7.47$) ebenfalls aufgehoben, während dieser Einfluss auf die Protonen H-6'/H-7' nicht mehr beobachtet wird. Die Signallage des Protons im Pyrrol-Ring bei $\delta = 7.00$ ist charakteristisch für Pyrrolochinoxaline (Kapitel 2.1.13.3) und in Kombination mit den chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome (C-3"/C-4"/C-5") im ^{13}C -NMR ein deutlicher Beleg für den heteroaromatischen Fünf-Ring. Das long-range-Experiment unterstützt unseren Strukturvorschlag für **124** und zeigt die entsprechenden Kopplungen des Pyrrol-Protons zu den Kohlenstoffen C-2"/C-3"/C-5" im Ring bzw. C-2' im Chinoxalin, die nur durch die Ringposition des Protons zu erklären sind. Eine weitere Wechselwirkung des Methin-Protons ist mit dem Kohlenstoff der Methyl-Gruppe zu erkennen, und diese Kopplung wird erst durch die α -Stellung des Alkyl-Substituenten möglich.

Über das Massenspektrum kann die Dimeren-Struktur von **124** weiter abgesichert werden. Der Moleküllionenpeak ist zugleich auch das Basissignal mit m/z -Wert bei 310 und entspricht der berechneten relativen Molekülmasse von $M = 310 \text{ g/mol}$ für **124**. Der Zerfall der Verbindung wird mit der Abspaltung der Methyl-Gruppe am Pyrrol [$M^+ - 15$] eingeleitet, der sich offensichtlich die Ringspaltung und der Verlust des C-3"-C-4"-Ring-Fragments anschließt, worauf das Signal bei $m/z = 268$ hindeutet. Das IR-Spektrum der Verbindung ist wenig charakteristisch, bestätigt jedoch aufgrund der fehlenden, spezifischen C=O-Schwingung des Acetylchinoxalins **109** indirekt die Struktur von **124**.

Doch wie kann die Bildung des Kondensationsproduktes **124** erklärt werden? Schema 17 gibt einen Vorschlag für den Reaktionsmechanismus. Im ersten Schritt addiert sich ein enolisiertes Chinoxalin **109** an die mit Titantetrachlorid aktivierte Keto-Gruppe eines zweiten Moleküls **109**. Dabei kann die Bildung der Ti-O-Bindung als Triebkraft für diesen Schritt angesehen werden. Die darauffolgende Cyclisierung (**125**→**126**→**124**) kann formal als 1,2-Addition des Stickstoffs an ein α, β -ungesättigte Carbonyl-Verbindung betrachtet werden und auch die Desoxygenierung und Aromatisierung ist für das System aus energetischer Sicht günstig. Mit Blick auf die Reaktionsbedingungen und in Diskrepanz zur eindeutig abgesicherten Struktur von **124** konnten wir jedoch für den Ablauf dieses Schritts bislang nicht erklären.

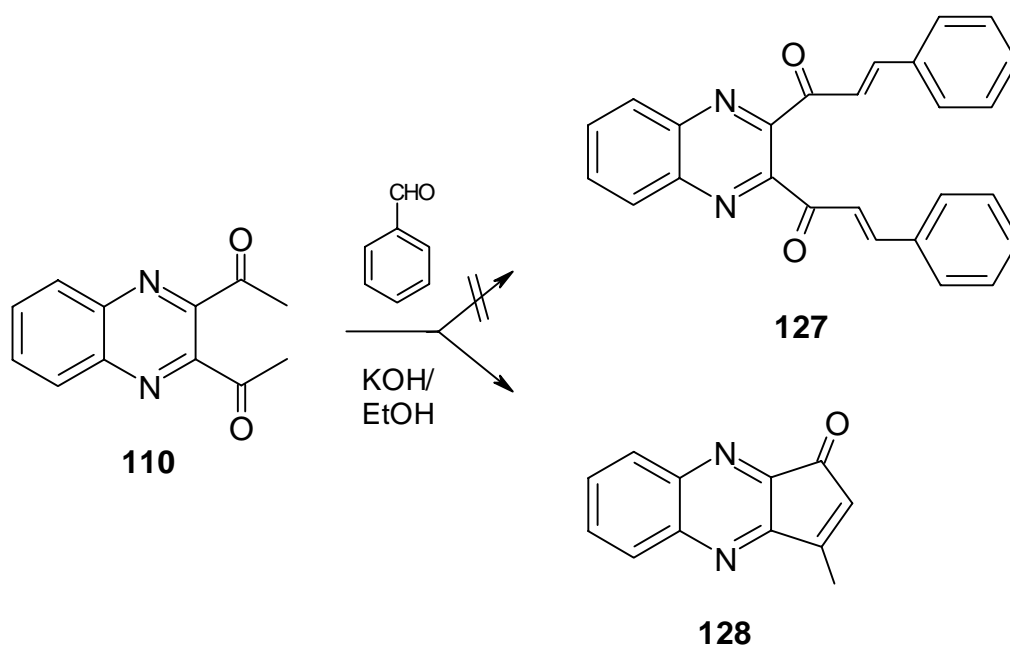


Schema 17: Möglicher Reaktionsweg zur Bildung von **124**.

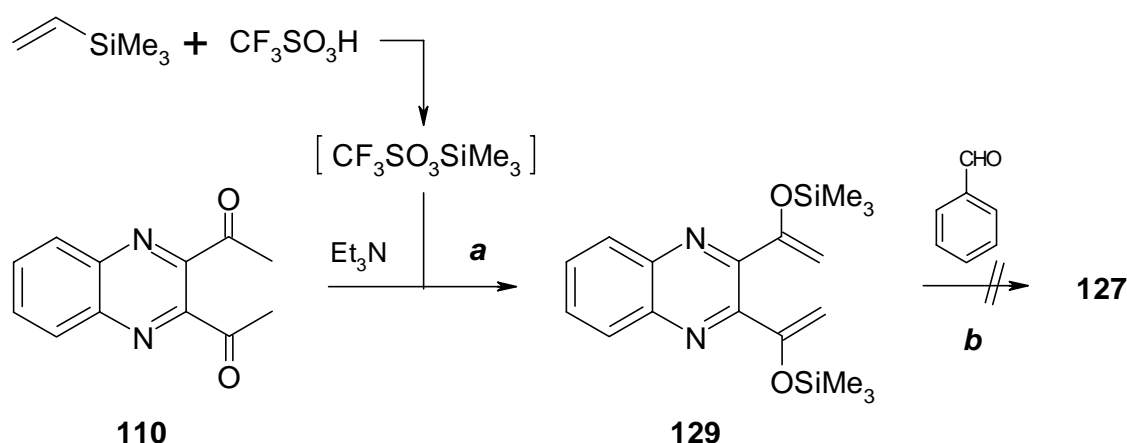
2.1.11.3 Umsetzungen mit 2,3-Diacetylchinoxalin (**110**)

Mit dem Diacetylchinoxalin **110** stand uns analog zu **109** eine entsprechende Ausgangsverbindung zur Verfügung, um α , β -ungesättigte Carbonyl-Substituenten in die 2- und 3-Position des Chinoxalins einzuführen. Die Umsetzung von Diacetylchinoxalin **110** mit Benzaldehyd (2 Äquivalente) unter basenkatalytischen Bedingungen ergibt ein neues Produkt. Jedoch überraschten die spektroskopischen Daten (NMR, MS, IR) des Produkts **128** durch ein unerwartetes Ergebnis: Weder im ^1H - noch im ^{13}C -NMR fanden sich Hinweise auf die aromatische Struktureinheit des Benzaldehyds. Im ^1H -NMR weist ein Signal bei $\delta = 7.07$ auf ein Methin-Proton und das

Singulett bei $\delta = 1.19$ mit der Intensität von 3 Protonen auf nur eine Methyl-Gruppe hin. In Kombination mit einem Molekülionenpeak von $m/z = 196$ für **128**, einer Verschiebung der C=O-Schwingung ($\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$) zu der von **110** ($\nu = 1690 \text{ cm}^{-1}$) im IR-Spektrum, ist von einer intramolekularen Reaktion der Acetyl-Substituenten in **110** auszugehen, die zur Struktur von **128** führte.



Da auch unter Säurekatalyse **110** mit diversen Aldehyden keine Reaktion einging, entschlossen wir uns, das Diacetylchinoxalin **110** in den reaktiveren Silylenolether **129** zu überführen. Zur Silylierung diente Trimethylsilyltriflat^[129], das ein effektives, aber auch empfindliches Reagenz darstellt, und daher vorzugsweise *in situ* aus Allyltrimethylsilan^[130] und Trifluormethansulfonsäure erzeugt wird. Enolisiertes Chinoxalin **110** kann mit dem Silyltriflat rasch zum disubstituierten Trimethylsilylenolether **129** abgefangen und anschließend als nucleophile Komponente für die Kondensation mit Aldehyden eingesetzt werden (Schema 18).



Schema 18: Syntheseversuch von **127** über den Silylenolether **129** unter Mukaiyama-Bedingungen; Methode *a*: CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 min.; Methode *b*: TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 8h.

Bei der Reaktion unter Mukaiyama-Bedingungen^[131] konnten wir mit Benzaldehyd keine Umsetzung feststellen. Stattdessen konnte nur **110** isoliert werden, das infolge der Hydrolyse von **129** bei der Aufarbeitung gebildet worden war. Erfreulich an diesem Ergebnis ist jedoch, dass **129** den bislang einzigen bekannten Silylenolether auf Chinoxalin-Basis darstellt.

Mit Blick auf die vorangehenden Ergebnisse ist zu erwähnen, dass durch eine differenzierte und auf Substituentengruppen abgestimmte Wahl der Reaktionsbedingungen eine Reihe neuer, interessanter Chalkone von Chinoxalin-Typ synthetisiert werden konnten. Dadurch konnten auch Aldehyde mit elektronenspendenden Substituentengruppen für die Kondensationsreaktion eingesetzt werden.

Die Ausdehnung der Methode auf Ketone führte mit ungesättigten Diarylketonen zu unbekannten 1,4-Additionsprodukten. Methylketone waren unter den gewählten Bedingungen, aber auch in Gegenwart des Lewis-Säure-Katalysators TiCl_4 nicht zur Reaktion zu bringen, stattdessen konnte hier die Selbstkondensation von **109** zum Dimeren **124** beobachtet werden. In Anbetracht der Schwierigkeiten bei den Kondensationsversuchen des Diacetylchinoxalins **110** verzichteten wir auf

weitergehende Experimente und entschieden uns, eine andere Substanzklasse innerhalb der Chinoxaline mit ebenfalls UV A-absorbierenden Eigenschaften zu erschließen.

2.1.12 Die UV-Absorption der α,β -ungesättigten Carbonylchinoxaline 111-117

Die Erweiterung des Donor-Akzeptor-Systems durch eine Doppelbindung zwischen Carbonyl- und aromatischer Gruppe reduziert den direkten Einfluss der Carbonylgruppe mit der Einführung der Doppelbindung wird das "gestauchte" Absorptionsspektrum der Benzoylchinoxaline **95-106** im UV B-Bereich entzerrt. Die Ethenyl-Struktureinheit in den α, β -ungesättigten Carbonylchinoxalinen **111-117** besitzt sowohl Donor- als auch Akzeptorfähigkeiten^[71], und verknüpft die Donor- und Akzeptorgruppen im Molekül sehr effektiv, wodurch das Molekül an Planarität gewinnt und die langwelligen Absorptionsbanden bathochrom verschoben werden.

Chinoxalin	$\lambda_{1.\text{Max}}$ [nm] (lg ϵ)	$\lambda_{2.\text{Max}}$ [nm] (lg ϵ)
111: R ¹ , R ² = H	332 (4.08)	
112: R ¹ = CHO, R ² = H	324 (4.18)	
113: R ¹ = CO ₂ Me, R ² = H	326 (4.33)	
114: R ¹ = <i>i</i> -Pr, R ² = H	343 (4.37)	
115: R ¹ -R ² =O-CH ₂ -O	305 (4.14)	381 (4.19)
116: R ¹ , R ² = H	299 (4.28)	365 (4.49)
117: R ¹ = NMe ₂ , R ² = H	316 (4.23)	474 (4.48)

Tabelle 18: Chinoxalin-Chalkone **111-117** mit Variation der Substituenten im aromatischen Rest bzw. Zahl der Doppelbindungen.

Die Derivate **111-117** besitzen neben einem Absorptionsmaxima im UV A-Bereich ein weiteres Bandenmaximum ähnlicher Intensität im UV B. Die Bandenlagen der

Absorptionen dieser Chalkon-Derivate zeigen den deutlichen Einfluß einer zusätzlichen Doppelbindung bzw. auch den des Substituenten in der aromatischen Gruppe. Der Einfluß der Substituenten(art) prägt auch die Intensitäten, wird jedoch von dem einer weiteren Doppelbindung bei den Derivaten **116** und **117** überkompensiert.

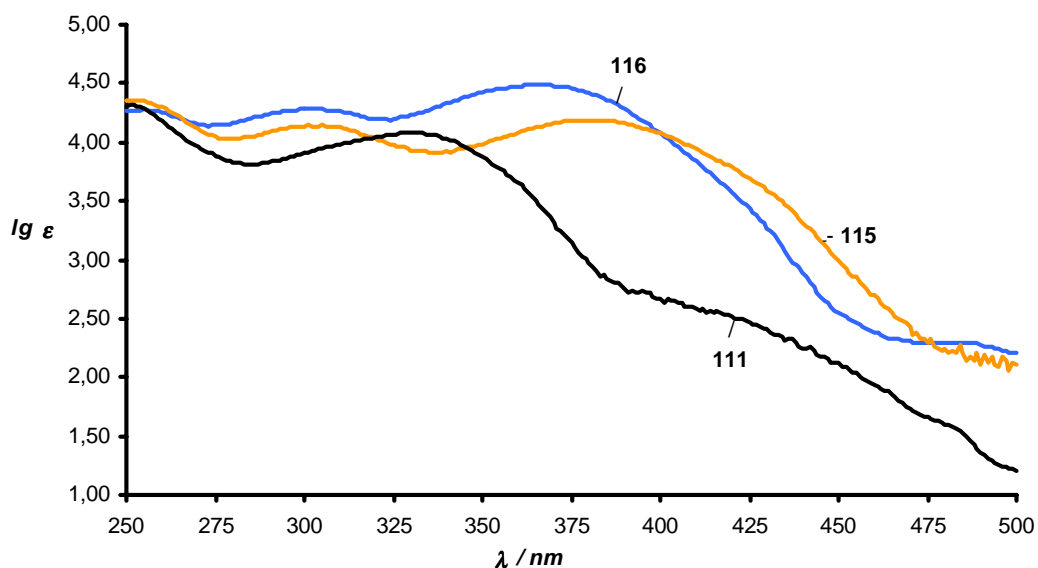


Abb. 10: Die α,β -ungesättigten Carbonylchinoxalinen **111**, **115** und **116** zeigen intensitätssarke Absorptionen im UV A-Bereich.

Die 4-COR⁴ substituierten Derivate **112** und **113** absorbieren bei einer um $\Delta\lambda \sim 8$ nm bzw. um $\Delta\lambda \sim 6$ nm niedrigeren Wellenlänge, jedoch (**112**: R⁴ = H, lg $\epsilon \sim 4.18$; **113**: R⁴ = OMe, lg $\epsilon \sim 4.33$) intensitätsstärker gegenüber dem unsubstituierten Grundkörper **111** ($\lambda \sim 332$ nm, lg $\epsilon \sim 4.08$). Einen solchen hypsochromen Shift der langwelligen Absorptionsmaxima, verbunden mit einem hyperchromen Effekt, konnten wir auch bei den Chinoxalinen **9-14** mit Carbonyl-Gruppen als Substituenten in *para*-Stellung beobachten. Dieser Effekt ist also wesentlich von der Art der verbrückenden Molekülgruppe zwischen Chinoxalin und Aromat abhängig. Bei den Chinoxalinylnketonen **96-98**, die ebenfalls im Aromaten Carbonyl-Substituenten tragen, sind auch hyperchrome Effekte festzustellen, wobei die Bandenlagen, im Gegensatz zu

den Verbindungen **9-14** bzw. **112** und **113**, nun bathochrom zu größeren Wellenlängen verschoben sind.

Die Doppelbindung scheint dabei die Akzeptor- und Donorwirkung eines Substituenten in *para*-Stellung abzuschwächen bzw. zu verstärken, wie der deutliche bathochrome Shift und die Intensitätserhöhung bei der Alkyl-substituierten Verbindung **114** zeigt. Bei der Verbindung **115** mit der Methylendioxo-Gruppe tritt infolge der bathochromen Verlagerung der Bande das flache Maximum ($\lambda \sim 305$ nm) einer weiteren Absorption in Erscheinung, die der Eigenabsorption des Cinnamoyl-Restes entspricht. Die langwellige UV A-Absorption dieser Bande reagiert sehr empfindlich auf eine Variation der Substituenten bei Erhöhung der Donorfähigkeit mit einer bathochromen Wellenlängenänderung, während die erste Absorptionsbande erwartungsgemäß nur einen sehr geringen Einfluss erkennen lässt. In der Reihe zunehmender Donorfähigkeit der Substituenten bzw. der Zahl der Doppelbindungen ($H \ll \text{Alkyl} < \text{O-Alkyl} \approx \text{Doppelbindung} \ll \text{Doppelbindung/NMe}_2$) ist eine kontinuierliche Ausdehnung der langwelligen Absorptionsbande zu beobachten. Während der Anstieg der Bandenintensitäten bei den Derivaten **116** und **117** insbesondere auf die Butadienyl-Struktureinheit zurückzuführen ist, bewirkt ein elektronenspendender Donor-Substituent ($\text{O-CH}_2\text{-O}$, NMe_2) eine überproportionale Wellenlängenzunahme der langwelligen UV A-Absorption. Die zusätzliche Doppelbindung in den Molekülen **116** und **117** erhöht die Intensität des zweiten Absorptionsmaximums nahezu linear, ähnlich wie bei Polyenen^[133a], auf den zweifachen Wert und verschiebt die Wellenlänge um $\Delta\lambda \sim 30$ nm gegenüber der Verbindung **111**. In Kombination mit der Dimethylamino-Gruppe als starken Elektronen-Donor in *para*-Stellung (Substanz **117**) wird auch die Lage der ersten Bande beeinflusst und im Vergleich zu **116** um $\Delta\lambda \sim 15$ nm auf $\lambda \sim 315$ nm, die zweite Bande um $\Delta\lambda \sim 110$ nm auf $\lambda \sim 475$ nm verschoben. Damit liegt der bathochrome Effekt in der Größenordnung, der auch bei carbocyclischen Chalkonen^[132a, 133, 134] beobachtet werden kann.

Der Strukturtyp **111-117** zeichnet sich durch seine außerordentlich intensitätsstarke Absorption im UV A-Bereich aus, der durch die konjugative Abfolge der Struktureinheiten Chinoxalin/ $\text{C=O}/(\text{C=C})_n/\text{Aromat}$ charakterisiert ist. Schon der Grundkörper der Verbindungsklasse lässt diese Absorptionseigenschaften, mit der

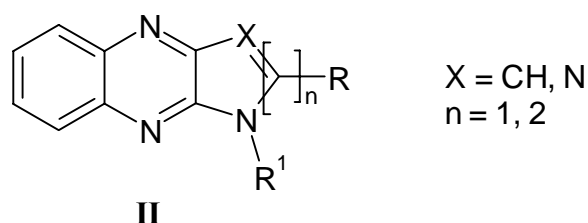
geringen Intensitätsabnahme im UV B-Bereich, erkennen. Die Elektronenspektren der Chalkon-Derivate sind im Wesentlichen durch zwei Strukturparameter gekennzeichnet: Zahl der Doppelbindungen und Art der Substituenten im aromatischen Ring (Donor, Akzeptor). Die Variation dieser Strukturparameter gestattet es, gezielt Einfluss auf das Absorptionsverhalten (UV AI/ UV AII-Bereich) des Systems nehmen zu können. Das Chinoxalin-System **111-117** bietet so die Möglichkeit, spezifisch je nach Anwendung, für den kosmetischen Lichtschutz Verbindungen mit einer vorteilhaften, geringen Eigenfarbe und guter Löslichkeit für bestimmte Wellenlängen darzustellen.

2.1.13 Darstellung anellierter Chinoxaline

Beim Aufbau von Chinoxalin-Systemen mit UV A-absorbierenden Eigenschaften orientierten wir uns bislang an der allgemeinen Struktur **I**. Von entscheidender Bedeutung für die Absorptionseigenschaften ist dabei die Molekülgruppe, welche Chinoxalin und Aromat miteinander verknüpft. Gleichzeitig stellen die Gruppen aufgrund ihrer elektronischen Natur besonders reaktive Zentren in den Molekülen dar. Diesem Aspekt, auch vor dem Hintergrund einer geforderten hohen Photostabilität der Lichtschutzfiltersubstanzen in der kosmetischen Anwendung, wollten wir bei der Weiterführung des Synthesekonzeptes Rechnung tragen. Eine cyclische Anordnung der Molekülgruppen durch eine Anellierung an das Chinoxalin-System ließ einen stabilisierenden Effekt erwarten und zugleich sollte versucht werden, das Absorptionsverhalten der Verbindungen nicht nur zu erhalten, sondern durch die Strukturmodifikation weiter zu verbessern.

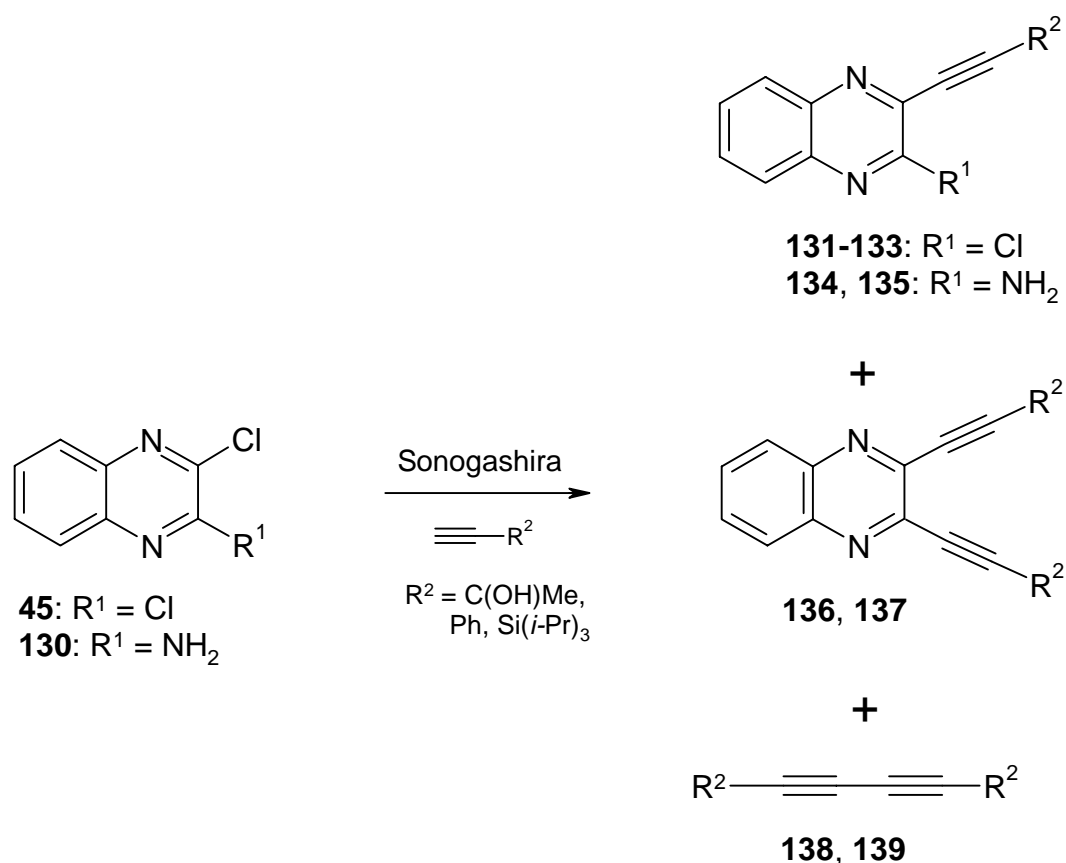
Für unsere Synthesen wollten wir auf die Amino-Gruppe zurückgreifen und diese für den Aufbau fünf- bzw. sechsgliedriger (Aza)-Cyclen nutzen (Struktur **II**). Insbesondere aufgrund ihrer Absorption im langwelligen UV AI-Bereich waren Aminochinoxaline, wie die Alkylamino-Verbindung **32** oder die Anilino-Derivate **8-30**, als Ausgangsverbindungen interessant, da wir erwarteten, durch die cyclische Konstitution des Strukturelements einen hypsochromen Shift in den mittleren UV AI-Bereich

erreichen zu können. Als Verknüpfungskomponenten für die Cyclisierung zu 5-Ringen dienen Alkine und Carbonyl-Verbindungen, während 1,2-Diketo-Verbindungen für den Aufbau von 6-Ringen eingesetzt werden.



2.1.13.1 Synthese von 2-Alkynylchinoxalinen

Die Alkynylchinoxaline dienen uns als Vorstufen für den Aufbau der Pyrrolo [2,3-*b*]chinoxaline (**II**, $X = \text{CH}$, $n = 1$). Im Hinblick auf die Synthese N-Aryl-substituierter Pyrrolochinoxaline ist es aus sterischen Gründen sinnvoll, zunächst die Alkynyl-Seitenkette in das Dichlorchinoxalin **45** einzuführen, und anschließend den Cyclisierungsschritt mit den Anilinen durchzuführen. Die umgekehrte Vorgehensweise ist bei der Darstellung der 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline vorteilhafter. Die primäre Einführung der Amino-Gruppe ist aufgrund der guten Zugänglichkeit des 2-Amino-3-chlorchinoxalins^[135] **130** vorzuziehen, da die prinzipiell ebenfalls mögliche Aminierung der chlorierten Alkine **131-133** mit Ammoniak die Problematik unerwünschter Nebenreaktionen an der ungesättigten Seitenkette in sich birgt.



Schema 19: Schematische Darstellung des Synthesewegs für Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline.

Für die C-C-Knüpfungsreaktion bei den Chinoxalinen **45** und **130** griffen wir auf die Sonogashira-Kupplung^[136] zurück, die es gestattet, endständige Alkine in heteroaromatische Chlor-, Brom- oder Iod-Verbindungen einzuführen. Unter den üblichen Bedingungen der Sonogashira-Reaktion konnten substituierte Alkynylchinoxaline **131-135** in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 19). Dabei tolerieren die Reaktionsbedingungen die Amino-Gruppe im Chinoxalin **130** und ermöglichen so erstmals die Synthese der unbekannten 2-Amino-3-alkynylchinoxaline **134** und **135**.

Erwartungsgemäß sind bei den Reaktionen von **45** zu den 3-Chlor-2-alkynylchinoxalinen **131-133** durch den Elektronenzug des zweiten Chlor-Substituenten erhöhte Ausbeuten im Vergleich zu den Verbindungen **134** und **135** zu beobachten. Mit Ausnahme des Butin-3-ols reagieren die Alkine noch in anderer Weise, und es fallen bei

Edukt	Produkte			Ausbeute (%) Alkin 131-135
	Alkine	2,3-Dialkine	Butadiine	
45	131 : R ¹ = Cl; R ² = Ph	136 : R ² = Ph	-	86
45	132 : R ¹ = Cl; R ² = Si(<i>i</i> -Pr) ₃	137 : R ² = Si(<i>i</i> -Pr) ₃	-	79
45	133 : R ¹ = Cl; R ² = C(OH)Me		-	68
130	134 : R ¹ = NH ₂ ; R ² = Ph		138 : R ² = Ph	76
130	135 : R ¹ = NH ₂ ; R ² = Si(<i>i</i> -Pr) ₃		139 : R ² = Si(<i>i</i> -Pr) ₃	69

Tabelle 19: Übersicht der Produkte und Ausbeuten bei der Sonogashira-Kupplung; Reaktionsbedingungen: Alkin, Pd(OAc)₂, PPh₃, CuI, Et₃N, CH₃CN, RT, 1 - 6h.

den Umsetzungen des Dichlorchinoxalins **45** auch die disubstituierten Produkte **136**^[137a] und **137**^[137b] an. Beim Aminochlorchinoxalin **130** ist die Zweitsubstitution unterbunden und als Nebenprodukte konnten bei diesen Umsetzungen die Butadiine **138**^[138a] und **139**^[138b] in geringen Ausbeuten isoliert werden.

Innerhalb der Reihe ist nur bei der Reaktion zu **133** keine Nebenproduktbildung festzustellen und dieses Verhalten, aber auch die niedrige Ausbeute und die erhöhte Reaktionszeit (6 h) werden durch die geringe Nucleophilie des Butin-3-ols begründet.

Zu Beginn dieses Kapitels wurde erwähnt, dass wir Alkynylchinoxaline als geeignete Vorläufer für den Aufbau von Pyrrolochinoxaline nutzen wollten. Mit der Sonogashira-Reaktion steht eine effiziente Methode zur Verfügung, die sich einfacher Ausgangsverbindungen bedient und neben der Synthese der Chlor-Verbindungen **131-133** auch einen günstigen, unmittelbaren Zugang zu 3-Amino-2-alkynylchinoxalinen bietet. Diese können als direkte Vorstufen zu 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline cyclisiert werden.

2.1.13.2 Die UV-Absorption der Alkynyl- und Dialkynylchinoxaline 131-137

Die Elketronenspektren der Alkine **131-137** zeigen charakteristische Merkmale für die verschiedenen Substitutionsmuster der Verbindungen und ermöglichen eine klare Zuordnung. Das Absorptionsverhalten der Verbindungen ist dabei erheblich vom Einfluss der Substituentengruppe in *ortho*-Stellung (**131-133**: $R^1 = \text{Cl}$, **134, 135**: $R^1 = \text{NH}_2$, **136, 137**: $R^1 = -\text{C}\equiv\text{C}-R^2$) zur Alkynyl-Gruppe am Chinoxalin bestimmt, so dass die UV-Spektren durch die Art des Substituenten unterschieden werden können. Die elektronische Natur des Zweitsubstituenten macht sich in mehrfacher Hinsicht in der UV-Absorption bemerkbar. So überrascht es nicht, dass mit der Amino-Gruppe in 3-Position (**134** und **135**, Abb. 11) die deutlichsten Einflüsse festzustellen sind, während bei den Dialkinen **136** und **137** und den Chlor-Derivaten **131-133** geringere Effekte auftreten. Bei den Substanzen **131-133** prägt die Dreifachbindung als Strukturelement die UV-Absorption und überlagert den Einfluss der Chlor-Substituenten (**131**: Abb. 11). Die Absorption im UV AI-Bereich ist von zwei Absorptionsmaxima im Abstand von $\Delta\lambda \sim 15 \text{ nm}$ gekennzeichnet. In Bezug auf Lage und Struktur der Banden sind die Verbindungen **133** ($\lambda_{\text{max}} = 352 \text{ nm}$; $\lg \varepsilon \sim 4.03$) und **132** ($\lambda_{\text{max}} = 355 \text{ nm}$; $\lg \varepsilon \sim 4.23$) (Tabelle 20) ähnlich, die Bandenintensität ist jedoch beim Silyl-substituierten Alkin **132** höher. Mit dem zweiten Maximum bei etwa $\lambda \sim 335 \text{ nm}$ verflacht die Absorption kontinuierlich über den UV B-Bereich hinweg, und geht bei Wellenlängen von $\lambda \sim 260 \text{ nm}$ in die intensivste Bande über. Von der zweiten Bande ($\lambda \sim 335 \text{ nm}$) nahezu überlagert, lässt sich in den Spektren von **132** und **133** in unmittelbarer Nachbarschaft die Schulter einer weiteren Bande ($\lambda \sim 325 \text{ nm}$) erkennen, die bei **131** zur intensivsten Absorption ($\lambda_{\text{max}} = 327 \text{ nm}$; $\lg \varepsilon \sim 4.18$) im UV A-Bereich ausgebildet ist.

Die UV AI-Absorptionsbande besitzt die ähnliche Struktur und Intensität wie die der Verbindungen **132** und **133**, ist jedoch um $\Delta\lambda \sim 12 \text{ nm}$ weiter bathochrom verschoben. Dieser bathochrome Shift gegenüber **132** und **133** ist ebenso auf den Phenyl-Substituenten der Dreifachbindungen zurückzuführen, wie die starke Ausdehnung der UV C-Absorption bis in den kurzwelligen UV B-Bereich hinein. Im Vergleich zu **131** absorbiert das carbocyclische Analoge, 2-(2-Phenylethynyl)naphthalin^[139], im UV AII-Bereich ($\lambda \sim 340 \text{ nm}$) und dies verdeutlicht den starken Einfluss des heteroaromatischen

Alkinylchinoxalin	$\lambda_{1.\text{Max}}$ [nm] (lg ϵ)	$\lambda_{2.\text{Max}}$ [nm] (lg ϵ)
131: $R^1 = \text{Cl}; R^2 = \text{Ph}$	305 (4.16); 325 (4.17)	327 (4.18); 366 (4.17)
132: $R^1 = \text{Cl}; R^2 = \text{Si}(i\text{-Pr})$	-	339 (4.22); 355 (4.23)
133: $R^1 = \text{Cl}; R^2 = \text{C}(\text{OH})\text{Me}$	-	338 (4.02); 352 (4.03)
134: $R^1 = \text{NH}_2; R^2 = \text{Ph}$	318 (4.10)	393 (4.10)
135: $R^1 = \text{NH}_2; R^2 = \text{Si}(i\text{-Pr})_3$	311 (3.76)	390 (3.74)
136: $R^2 = \text{Ph}$	296 (4.44)	385 (4.17)
137: $R^2 = \text{Si}(i\text{-Pr})_3$	-	357 (4.06); 375 (4.10)

Tabelle 20 UV-Daten der Alkine **131-137**.

Chinoxalins auf die UV-Absorption der Substanzklasse. Ähnlich den Verhältnissen bei 2-(Pyridyl)-phenylacetylen^[140] ist auch für die Alkine **131-135** anzunehmen, dass die langwelligen UV A-Banden auf $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergänge, welche über das gesamte Molekül delokalisiert sind, hervorgerufen werden. Mit Blick auf die UV A-Absorption kommt bei den Dialkinen der Silylverbindung **137** (Abb. 11) eine Ausnahmestellung zu: Sie absorbiert gegenüber **132** bei größeren Wellenlängen ($\Delta\lambda \sim 20$ nm; **137**: $\lambda_{\text{max}} \sim 375$ nm; lg $\epsilon \sim 4.10$) und besitzt, insbesondere im langwelligen Bereich, ein sehr ähnliches Absorptionsprofil wie das mono-substituierte Derivat. Der bathochrome Wellenlängenshift liegt bei **136** im Vergleich zu **131** zwar in der gleichen Größenordnung ($\Delta\lambda \sim 20$ nm; **136**: $\lambda_{\text{max}} \sim 385$ nm), aber im Unterschied zu diesem ist ein Verlust in der Bandenstruktur zu erkennen.

Die längstwellige Bande ist in der Form etwa erhalten geblieben, jedoch sind die Maxima bei $\lambda \sim 325$ und 305 nm nicht zu erkennen bzw. von der intensitätsstärksten Absorption ($\lambda_{\text{max}} \sim 295$ nm) überlagert. Diesen Rotshift in der UV C-Absorption zeigt auch **137** gegenüber **132** und das gemeinsame Verhalten der Dialkine kann durch zusätzliche Übergänge zwischen dem Chinoxalin und der zweiten Ethinyl-Gruppe erklärt werden. Hingegen dominiert bei den Aminoalkinen **134** und **135**, wie

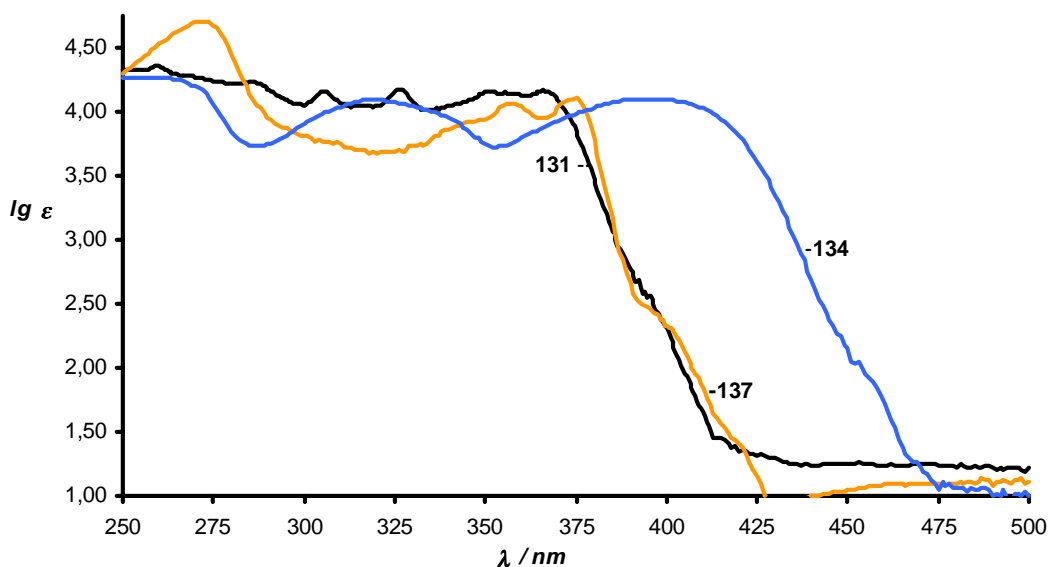


Abb. 11: UV-Spektren der Alkine **131**, **134** und **137**.

angedeutet, der Einfluss der Amino-Gruppe die UV-Absorption. Unverkennbar sind daher die Parallelen zum Absorptionsverhalten der Anilinochinoxaline **8-30**. Die Alkine **134** und **135** absorbieren, ähnlich wie die Verbindungen **8-30**, im UV B- und langwelligen UV AI-Bereich mit nahezu gleicher Intensität und diese Übereinstimmung zwischen den Substanzklassen unterstreicht nochmals die Bedeutung der Amino-Gruppe. Mit den deutlichen Veränderungen in den Elektronenspektren ist in Bezug auf die anderen Alkine ein weiterer bathochromer Bandenshift und Verlust an Struktur verbunden.

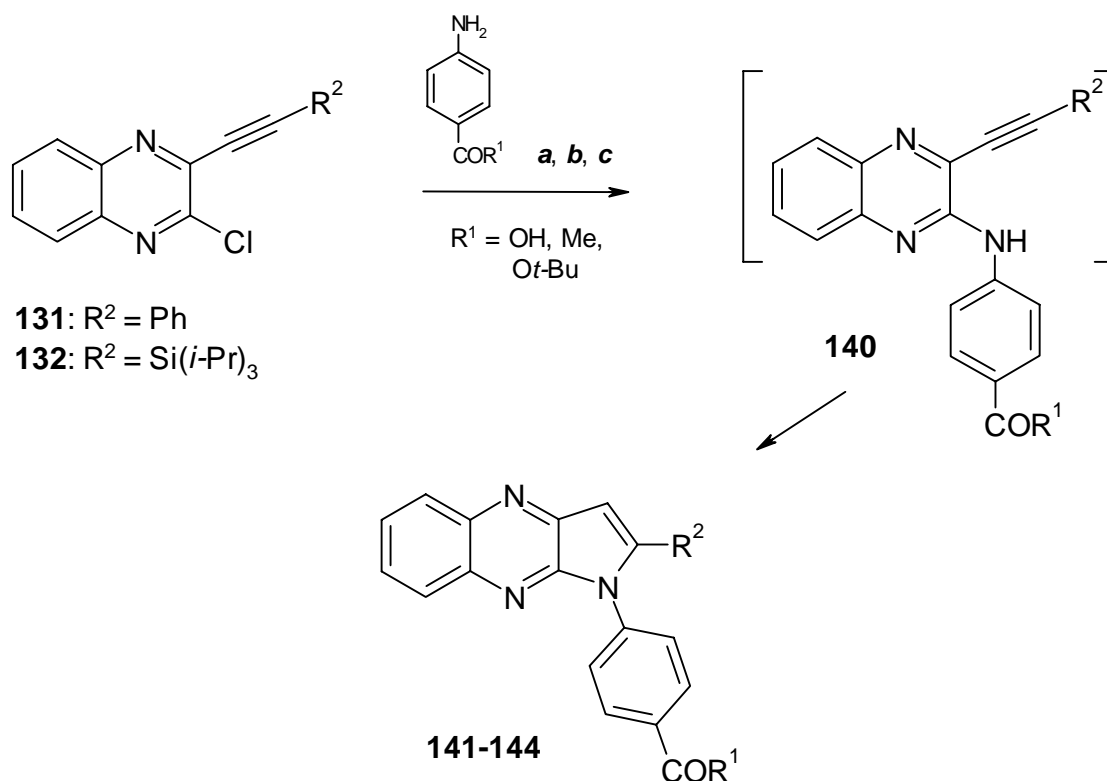
Die UV-Absorption der Alkynylchinoxaline wird wesentlich von dem Einfluss der Zweitsubstituenten in *ortho*-Stellung zur Ethinyl-Gruppe bestimmt. Insbesondere das analoge Absorptionsverhalten zwischen den 3-Amino-2-alkynylchinoxalinen **133-134** und den Anilino-Verbindungen **8-30** verdeutlicht den charakteristischen, prägenden Effekt der Amino-Gruppe in den Chinoxalinen. Hervorzuheben ist bei den Alkinen die intensitätsstarke, sich über den Bereich $\lambda = 330\text{-}355\text{ nm}$ erstreckende UV A-Absorption.

Als ölige Flüssigkeiten bieten die Silyl-Verbindungen **131** und **137** einen besonderen Vorzug: Sie können selbst in hohen Gewichtsanteilen in kosmetische Formulierungen eingebracht werden und zeichnen sich durch gute Löslichkeiten aus.

2.1.13.3 Darstellung von N-Aryl-Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalinen

Zu Beginn des Kapitels haben wir auf unsere Überlegung hingewiesen, mit einer Anellierung die Molekülgruppen (allgemeine Struktur **II**) in das Chinoxalin-System einzubinden und so einer eventuellen Photoinstabilität von Abkömmlingen der Struktur **I** entgegenzuwirken. Zudem bestand das Ziel, die langwellige UV AI-Absorption der Aminochinoxaline durch Cyclisierung (z. B. der Anilino-Derivate **8-30**) in den Bereich $\lambda \sim 350$ nm hypsochrom zu verschieben und die Intensität steigern zu können. Unser Vorhaben konzentrierte sich zunächst auf die Synthese von Pyrrolochinoxalinen, die wir durch Cyclisierung der Alkin-Vorstufen **131-135** erhalten wollten.

Für die Darstellung der N-Aryl-substituierten Pyrrolochinoxaline **141-144** werden die entsprechenden Aniline im Überschuss eingesetzt, und dienen als Kupplungspartner für die 3-Chlor-2-alkinylchinoxaline **131**, **132** und zugleich als Base. Die dünnschichtchromatographische Analyse der Cyclisierungen lässt die zwischenzeitliche Bildung von zwei Substanzen erkennen, wobei im Verlauf die Konzentration einer Verbindung wieder abnimmt und als Produkt nur die neuen kondensierten Chinoxaline isoliert werden können (Schema 20; Tabelle 21). Ein zweistufiger Reaktionsablauf zu **141-144** entspricht auch den Erwartungen. Doch an welcher Position im Chinoxalin findet der einleitende, erste Reaktionsschritt statt? Mehrere Gründe sprechen für die Substitution des Chlors als schnelleren und wahrscheinlicheren Schritt gegenüber einer Addition an die Dreifachbindung. Die zwischenzeitliche Bildung eines anilierten Alkins **141** erscheint plausibel und auch die synthetisierten Aminoalkine **134** und **135** besitzen ja eine ähnliche Struktur. Offensichtlich ist aber die Nucleophilie einer Amino-Gruppe am Chinoxalin nicht ausreichend, um allein auf thermischen Wege den Ringschluss zu erreichen.



Schema 20: Schematische Darstellung des Synthesewegs für die N-Aryl-pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline **141-144**. Methoden *a* – *c* s. **Tabelle 21**.

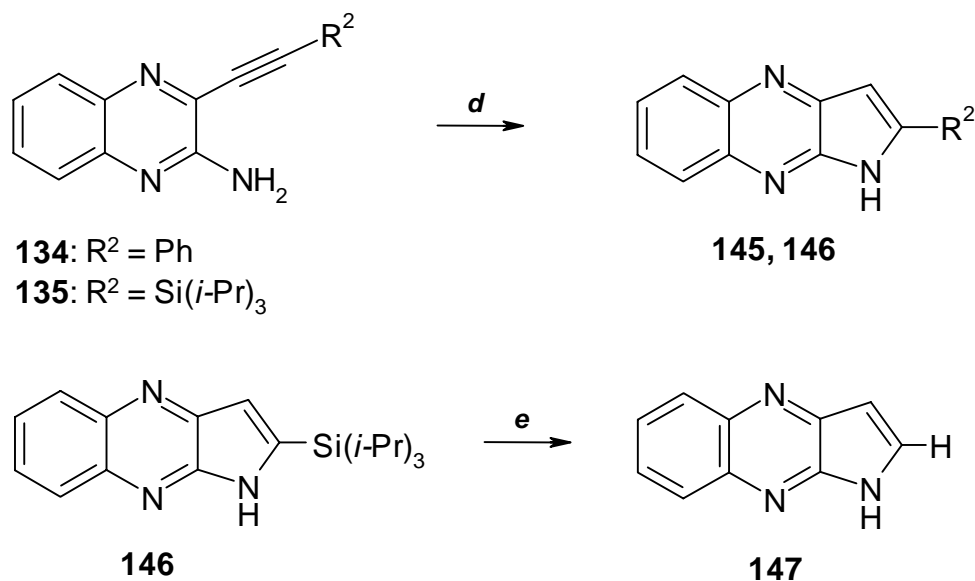
Unsere Experimente mit den 3-Amino-2-alkinylchinoxalinen **134** und **135** bestätigen das und erst unter basenkatalytischen Bedingungen ist die Cyclisierung zu 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalinen (Tabelle 21, Methode d; s. a. Kap. 2.1.13.4) zu beobachten. Ein Überschuß an Anilin und die erhöhte Acidität des Protons der Aryl-substituierten Amino-Gruppe in **141** durch den Elektronenzug des Chinoxalins beschleunigt die Protonenabstraktion und ermöglicht den nucleophilen Angriff an der Ethinyl-Gruppe. Würde jedoch die Anilin-Komponente zuerst an die Dreifachbindung addieren und ein Enamin bilden, so wäre im darauffolgenden Schritt auch die Chlor-Substitution durch ein weiteres Anilin unter den gegebenen Bedingungen möglich und wahrscheinlich. Doch weder bei der dünnschichtchromatographischen Analyse noch bei der Aufarbeitung ergaben sich Hinweise auf ein solches, als stabil einzuschätzendes Chinoxalin mit zwei Anilino-Substituenten im Molekül.

Alkin	Pyrrolochinoxalin	Methode	Ausbeute [%]	Gesamt-ausbeute [%]
131	141 : R ¹ = OH; R ² = Ph	a	68	58
131	142 : R ¹ = <i>Or</i> -Bu; R ² = Ph	b	72	62
131	143 : R ¹ = Me; R ² = Ph	a	75	65
132	144 : R ¹ = Me; R ² = Si(<i>i</i> -Pr) ₃	c	83	66
134	145 : R ² = Ph	d	96	73
135	146 : R ² = Si(<i>i</i> -Pr) ₃	d	98	68
135	147 : R ² = H	d, e	98; 95	64

Tabelle 21: Gesamtausbeute bezieht sich auf Ausbeute der zwei- bzw. dreistufigen Sequenz. Methode **a**: 1,5 Äquiv. Anilin, *n*-PrOH, RF, 2h; Methode **b**: 1,5 Äquiv. Anilin, *t*-BuOH, RF, 4h; Methode **c**: 1,5 Äquiv. Anilin, CHCl₃; 60 °C, 4h; Methode **d**: KO*t*-Bu, NMP, RT, 4h; Methode **e**: **145**, HCl konz., MeOH/CH₂Cl₂, RT, 4h.

2.1.13.4 Darstellung von 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalinen

Die wenigen bekannten Vertreter der 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline sind nach dem Syntheseweg von Geies^[141] aus 2-Chlor-3-cyanochinoxalin und α -Aminosäuren aufgebaut worden. Das Verfahren besitzt jedoch den Nachteil, dass durch die Ausgangsverbindungen die Substituentenmodifikation in 2- und 3-Position am Pyrrol-Ring wesentlich eingeschränkt ist. Mit der Vorgehensweise über die 3-Amino-2-alkinylchinoxaline **134** und **135** gelingt die Darstellung des Grundkörpers der Verbindungsklasse und zudem eröffnet die Methode durch die Wahl entsprechender Alkine einen breiten Zugang zu in 2-Stellung substituierten 1*H*-Pyrrolochinoxalinen. Die Cyclisierung der Alkine **134** und **135** (Schema 21) verläuft unter milden basischen Bedingungen nahezu quantitativ, so dass die zwei- bis dreistufigen Synthesesequenz zu 1*H*-Pyrrolochinoxalinen in guten Gesamtausbeuten (64-73 %) durchgeführt werden kann (Tabelle 21).



Schema 21: Synthese zu 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalinen **145-147**. Methoden *d* und *e* s. **Tabelle 21**.

Für die Darstellung des unsubstituierten Pyrrolochinoxalins **147** war die Abspaltung der Silyl-Gruppe in **146** erforderlich. Die Substitution der Silyl-Gruppe ist eine häufig angewandte Technik^[142] und kann sowohl durch Elektrophile als auch Nucleophile erfolgen. Dabei ist die Spaltung der C-Si-Bindung beim elektrophilen Angriff erleichtert, weil das Silicium die positive Ladung am β -Kohlenstoff vorwiegend durch hyperkonjugative Effekte^[143] zu stabilisieren vermag. Mit HCl konz. in Methanol/Dichlormethan konnte die Protodesilylierung zu **147** in 95 % Ausbeute erreicht werden.

Der vorgestellte Syntheseweg zu Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalinen lässt eine hohe Variabilität der Substituenten in 2-Position der Reaktionskomponenten zu und bietet einen effizienten, neuen Zugang zu 1*H*-Pyrrolochinoxalinen in guten bis sehr guten Gesamtausbeuten. Die Methode ermöglicht ebenfalls die Darstellung des unsubstituierten Grundkörpers der Verbindungsklasse in drei Syntheseschritten.

2.1.13.5 Die UV-Absorption der Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline 141-147

Mit der Synthese der Pyrrolochinoxaline hatten wir das Ziel verfolgt, durch die cyclische Anordnung der Amino-Gruppe, dem wesentlichen Strukturelement der Anilinochinoxaline **8-30** und **54-64**, die langwellige UV A1-Absorption der Verbindungsklasse zu niedrigeren UV A-Wellenlängen verschieben zu können. Bei den N-Aryl-substituierten Pyrrolochinoxalinen **141-144**, die auf den Strukturtyp der Anilino-Derivate **8-30** zurückgeführt werden können, ist mit Ausnahme von **144** ein solcher hypsochromer Effekt zu beobachten. Die Absorptionsmaxima liegen bei den Substanzen **141-144** im Bereich von $\lambda \sim 360$ nm und damit um etwa $\Delta\lambda \sim 15$ nm niedriger als die der strukturanalogen Anilino-Verbindungen **9**, **13** und **14**. Die Intensitäten der Absorption konnten im Vergleich zu den Anilinen bei **141** und **143** erhalten und beim Ester **142** (Abb. 12; Tabelle 22) sogar geringfügig verbessert werden.

Pyrrolo[2,3- <i>b</i>]chinoxaline	$\lambda_{1,\text{Max}}$ [nm] (lg ϵ)	$\lambda_{2,\text{Max}}$ [nm] (lg ϵ)
141 : R ¹ = OH; R ² = Ph		357 (4.13)
142 : R ¹ = <i>Ort</i> -Bu; R ² = Ph		360 (4.18)
143 : R ¹ = Me; R ² = Ph		357 (4.27)
144 : R ¹ = Me; R ² = Si(<i>i</i> -Pr) ₃	318 (4.29)	404 (4.43)
145 : R ² = Ph		363 (4.24)
146 : R ² = Si(<i>i</i> -Pr) ₃	309 (3.94)	389 (3.97)
147 : R ² = H		338 (3.96)

Tabelle 22- Zusammenstellung aller synthetisierter Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline **141-147** mit Absorptionswerten.

Das 2-Phenyl-1*H*-pyrrolochinoxalin **145** absorbiert ebenfalls im Bereich um $\lambda \sim 360$ nm mit ähnlicher Intensität (**145**: Abb. 12). Die weitgehende Übereinstimmung in den Absorptionseigenschaften und im -profil mit den Verbindungen **141-143**

veranschaulicht, dass der Einfluss des Phenyl-Substituenten in *ortho*-Position zum Pyrrol-Ringstickstoff die UV-Absorption dominiert.

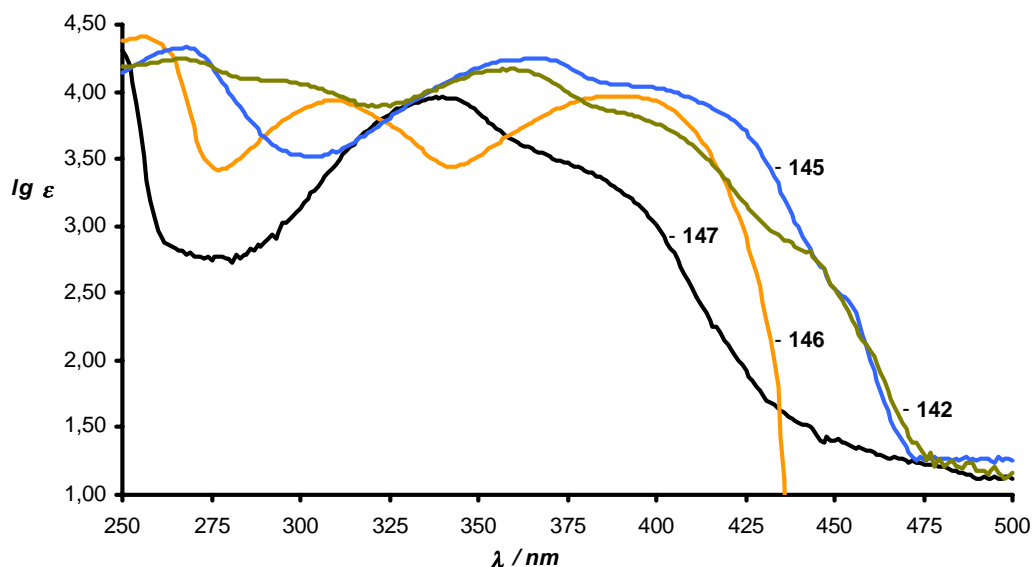


Abb. 12: Die UV A-Absorption des N-Aryl-pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalins **142** und der 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline **145-147**.

Ein "spektraler" Beitrag des Acyl-phenyl-Substituenten am Pyrrol-Stickstoff, dem N-Aryl-Strukturelement der Anilino-Derivate **8-30**, ist nicht zu erkennen und kommt hier in den Molekülen **141-143** nicht zum Tragen. Wesentlich deutlicher ist der Effekt des Acyl-phenyl-Substituenten auf Lage und Intensität der Absorption in der Silyl-Verbindung **144**. Die hohe Bandenintensität und die bathochrome Verschiebung in den sichtbaren (Vis-)Bereich sprechen für ein additives Zusammenwirken der "spektralen" Beiträge von Silyl- und aromatischer Substituentengruppe. Das zeigt der Vergleich mit der UV-Absorption des silylierten Alkins **135**, das bei $\lambda = 390 \text{ nm}$ ($\lg \epsilon = 3,74$), aber schwächer absorbiert. Das Anilin-Strukturelement im kondensierten Chinoxalin **144** ($\lambda = 404 \text{ nm}$; $\lg \epsilon = 4,43$) wirkt also insbesondere durch einen Intensitätsanstieg und sorgt für den geringen bathochromen Shift. Neben den Beiträgen von Silyl-Gruppe und aromatischem Substituenten ist auch der Effekt durch die Cyclisierung der Alkine zu den Pyrrolochinoxalinen für das Absorptionsverhalten zu berücksichtigen. Mit der

Gegenüberstellung der strukturisomeren Substanzen **146** ($\lambda = 389$ nm; $\lg \varepsilon = 3.97$) und **135** (s.o.) wird deutlich, dass durch den Ringschluss zu den 2-Silyl-substituierten Pyrrolochinoxalinen **144** und **146** eine Intensitätssteigerung erreicht wird. Ausgeprägter, und nun auch die Bandenlage betreffend, sind die Veränderungen durch die Cyclisierung bei den 2-Phenyl-pyrrolochinoxalinen. Wie bereits erwähnt, liegt das Absorptionsmaximum des 2-Phenyl-1*H*-pyrrolochinoxalins **145** im Bereich vom $\lambda \sim 360$ nm, und auf den ersten Blick könnte das auf einen hypsochromen Shift infolge der Cyclisierung des Isomeren **134** ($\lambda = 393$ nm; $\lg \varepsilon = 4.10$) zurückzuführen sein. Im langwelligen Bereich schließt sich an das Absorptionsmaximum der Phenyl-substituierten anellierten Chinoxaline eine intensive Schulter mit einer Ausdehnung bis auf $\lambda \sim 400$ nm an. Im Alkin **134** markiert diese Absorption das langwellige Bandenmaximum und das ist als Hinweis zu werten, dass mit dem Ringschluss zu **145** die Absorptionsbande nicht vollständig in den Bereich um $\lambda \sim 360$ nm verschoben wurde. Grund ist der starke Einfluss des Phenyl-Substituenten, der in den Pyrrolo [2,3-*b*]chinoxalinen zur Geltung kommt, und hier einem stärkeren hypsochromen Shift entgegenwirkt. Im Absorptionsspektrum des unsubstituierten 1*H*-Pyrrolo [2,3-*b*]chinoxalins (**147**) kann diese Wirkung beobachtet werden. Ohne den aromatischen Substituenten in 2-Stellung ist die Absorption im Grundkörper um $\Delta\lambda = 25$ nm gegenüber **145** kurzwellig verschoben und von geringerer Intensität.

Die dargestellten Verhältnisse unterstreichen nochmals die entscheidende Bedeutung des Phenyl-Substituenten für die Absorptionseigenschaften bei dem Pyrrolochinoxalinen **141-143** und **145**.

Die vorhergehenden Ergebnisse belegen, dass durch die Cyclisierung der Alkine in der UV-Absorption der 2-Phenyl-pyrrolochinoxaline **141-143** und **145** eine Verschiebung zu niedrigeren Wellenlängen in der gewünschten Weise erhalten werden konnte. Die Absorptionsmaxima der Phenyl-substituierten Substanzen liegen mit etwa $\lambda \sim 360$ nm im geforderten, mittleren UV A-Bereich, während die Silyl-Verbindungen **144** und **146** nahe des sichtbaren Bereichs ($\lambda \sim 390$ nm) absorbieren. Die Azomethin-Struktur im Pyrrol dominiert mit der Substituentengruppe (Ph, Si(*i*-Pr)₃) in 2-Position das Absorptionsverhalten der Moleküle.

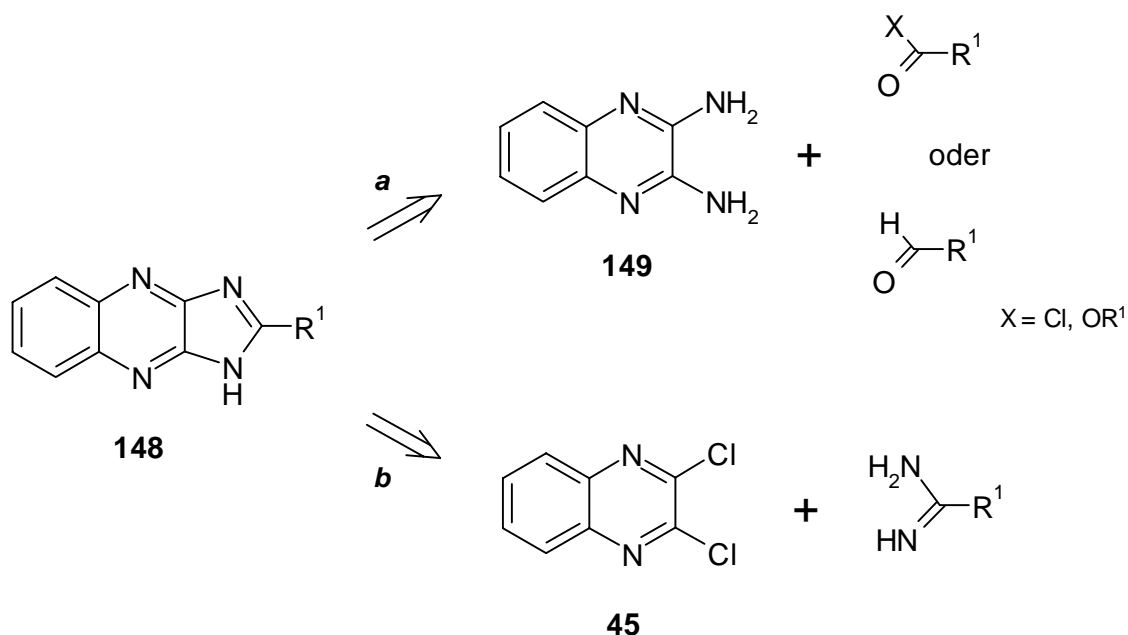
Trotz günstiger Lage der Maxima besitzen die 2-Phenyl-pyrrolochinoxaline (**141-143** und **145**) aufgrund einer langwelligen Absorptionsschulter eine intensive gelbe Farbe, und lassen sie daher unter kosmetischen Gesichtspunkten wenig geeignet erscheinen.

2.1.13.6 Darstellung von Imidazo[4,5-*b*]chinoxalinen

Aufbauend auf den Ergebnissen der Pyrrolochinoxaline **141-147** sollte mit einer gezielten Strukturmodifikation der kondensierten Chinoxaline versucht werden, die UV A-Absorption im Bereich von $\lambda \sim 360$ nm zu erhalten und die langwellige Schulter dieser Absorption günstig zu beeinflussen. Für die Absorptionsbande der 2-Phenyl-pyrrolochinoxaline **141-143** und **145** im mittleren UV A-Bereich kam der Azomethin/Phenyl-Einheit im Pyrrol eine entscheidende Bedeutung zu, und daher erschien es sinnvoll, bei Modifikation des Moleküls das Strukturelement beizubehalten. Unter dieser Voraussetzung sollten in Anlehnung an die allgemeine Struktur **II**, Änderungen im anellierten Fünf-Ring des Chinoxalins vorgenommen, und mit der Einführung eines weiteren Heteroatoms (**II**: X = N; n = 1) in 3-Stellung verbesserte Absorptionseigenschaften erreicht werden.

Die Synthese solcher Imidazo[4,5-*b*]chinoxaline sollte auf zwei verschiedene Syntheserouten (Schema 22) zu realisieren sein: Syntheseweg a zeichnet sich durch eine breite Verfügbarkeit von Carbonyl-Verbindungen unterschiedlicher Substituentenmuster aus, während die Synthese des Diaminochinoxalins **149**^[52] gegenüber der dichlorierten Verbindung **45** aufwendiger ist. Trotz dieses Aspekts ist Route a vorzuziehen, da die schlechte Zugänglichkeit und geringe Stabilität von Amidinen nachteilig erscheint.

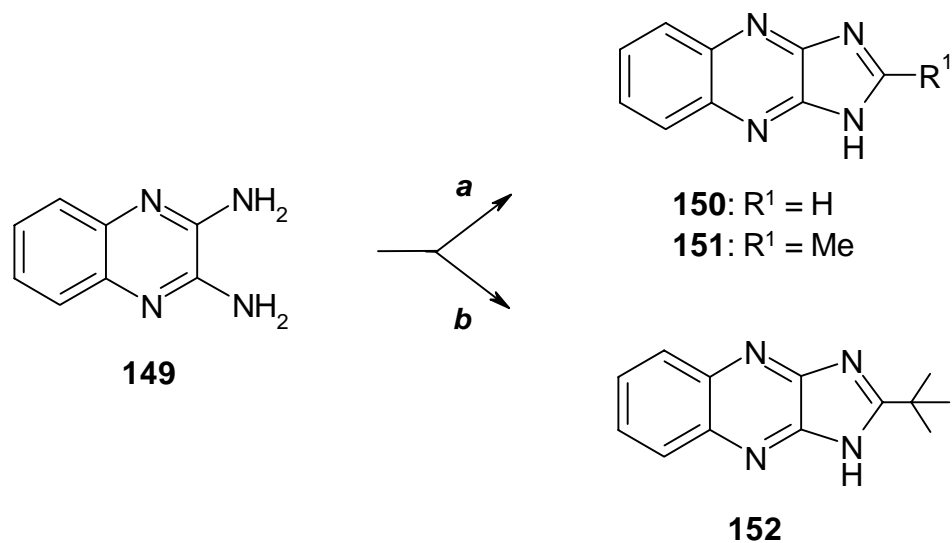
Für die Kondensation mit der bekannten Diamino-Komponente^[52] können wir reaktive Carbonsäure-Derivate (X = Cl, OR¹) einsetzen, denn durch den Elektronenzug des Heteroaromaten war von einer Desaktivierung der Amino-Substituenten auszugehen. Experimente mit Aldehyden unter stark basischen Bedingungen^[144], wie



Schema 22: Retrosynthetische Wege zu Imidazo[4,5-*b*]chinoxalinen.

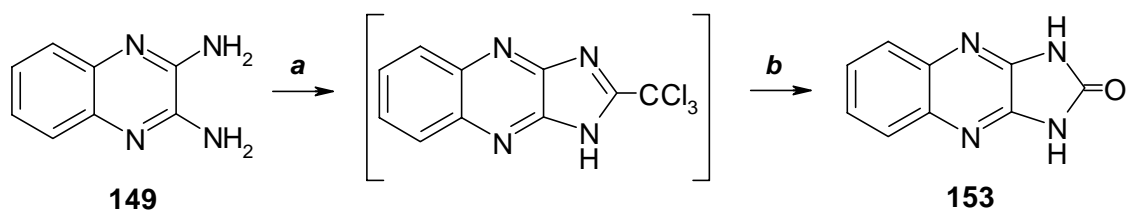
von Sircar et. al. beschrieben, waren nicht von Erfolg und bestätigten unsere Erwartungen. Neben dem Grundkörper und aliphatisch substituierten Derivaten sollten insbesondere 2-Phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]chinoxaline (**148**: R = Ph) synthetisiert werden, da wir das Azomethin/Phenyl-Strukturelement, wie zuvor ausgeführt, von essentieller Bedeutung für die Absorptionseigenschaften einschätzten. Das unsubstituierte 1*H*-Imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (**150**) und das homologe Methyl-Derivat **151** ^[145] konnten in der Reaktion von **149** mit den entsprechenden Orthoestern in guten Ausbeuten (**150**: 79 %; **151**: 71 %) erhalten werden (Schema 23).

Für die Darstellung der 2-*t*-Butyl-substituierten Verbindung **152** wählten wir Pivaloylanhydrid im Unterschuss (**149**: **152** = 1: 0.95), um aufgrund der höheren Reaktivität des Anhydrids im Vergleich zu den Orthoestern eine Substitution an beiden Amino-Gruppen von **149** zu vermeiden (Schema 23).



Schema 23: Methode *a*: $R^1C(OEt)_3$, 3 h, RF; Methode *b*: $(Me_3CO)_2O$, Dioxan, RF, 14h.

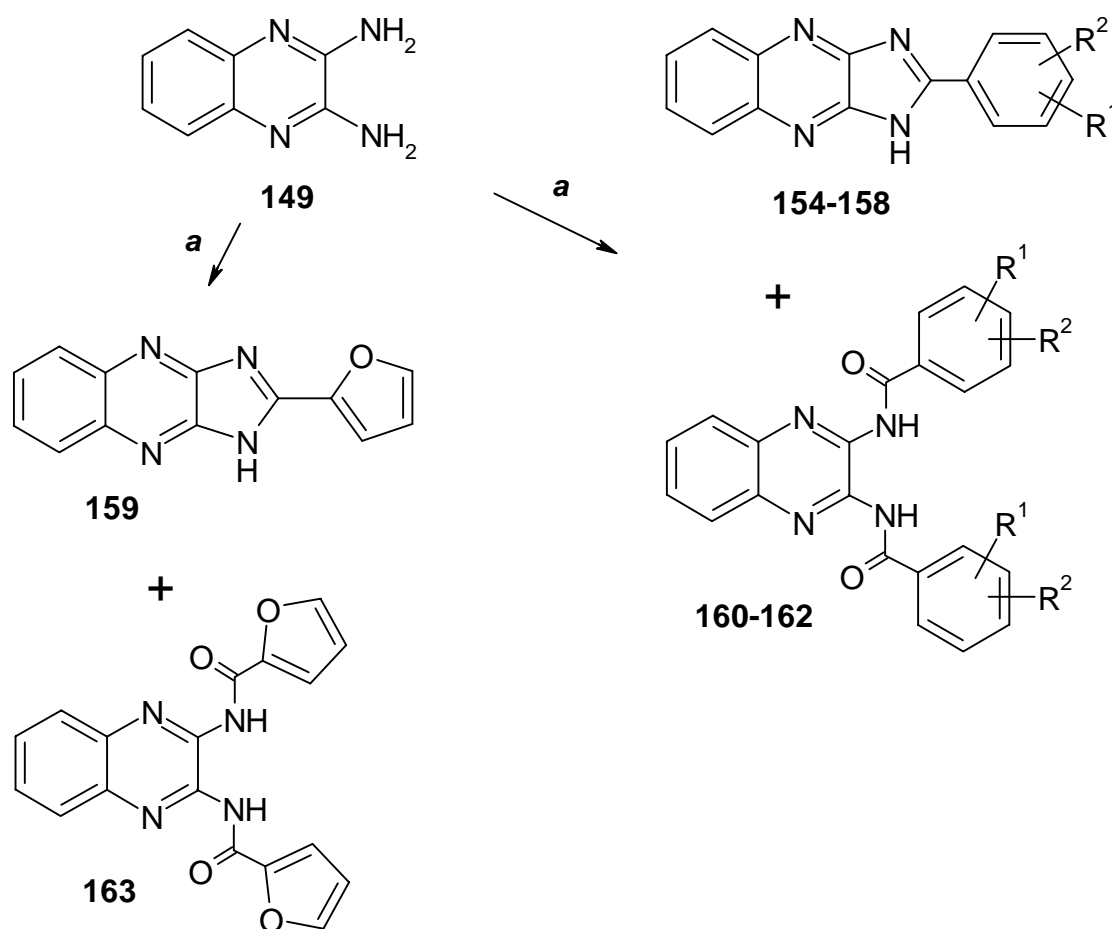
Das Trichloracetylchlorid stellt für die Synthese des Chinoxalin-2-ons **153** ein sehr effizientes Reagenz dar, das die hohe Reaktivität eines Säurechlorids in Kombination mit einer guten Abgangsgruppe besitzt (Schema 24). Nach der Imidazol-Ringbildung kann anschließend durch basische Hydrolyse die Trichlormethyl-Gruppe abgespalten und das 2,3-Dihydro-1,3*H*-imidazochinoxalin **153** erhalten werden.



Schema 24: Methode *a*: Cl_3CCOCl , Dioxan, RF; Methode *b*: NaOH (10 %), RT, 1 h.

Die Reaktivität der Säurehalogenide ist auch das Kriterium für ihre Verwendung beim Aufbau der aromatisch substituierten Imidazochinoxaline **154-159**. Mit Ausnahme der Reaktionen zu **157** und **158** wird bei allen anderen Umsetzungen jeweils neben dem

Imidazochinoxalin auch das entsprechende Diamid in geringen Ausbeuten gebildet (Schema 25/Tabelle 23). Nach der Bildung eines Monoamids konkurriert der Angriff eines zweiten Säurehalogenid-Moleküls an die freie Amino-Gruppe mit dem Schritt der Cyclokondensation. Der stabilisierende Effekt des aromatischen Substituenten an der Carbonyl-Gruppe setzt offensichtlich deren Reaktivität für den Ringschluß herab. Bei den Umsetzungen mit aktivierten Säurehalogeniden, wie dem Furoylchlorid bzw. dem 3,5-Bis(trifluormethyl)benzoylchlorid, werden daher die höchsten Ausbeuten an den entsprechenden Imidazochinoxalinen **156** und **159** beobachtet. Mit der Zugabe katalytischer Mengen HCl konz. sollte die Cyclisierung gegenüber der Zweitsubstitution günstig beeinflusst werden, doch in keinem Fall waren verbesserte Ausbeuten festzustellen, oder ein Einfluss auf die Diamid-Bildung zu erkennen.



Schema 25: Methode *a*: Dioxan, RF, 12-36 h.

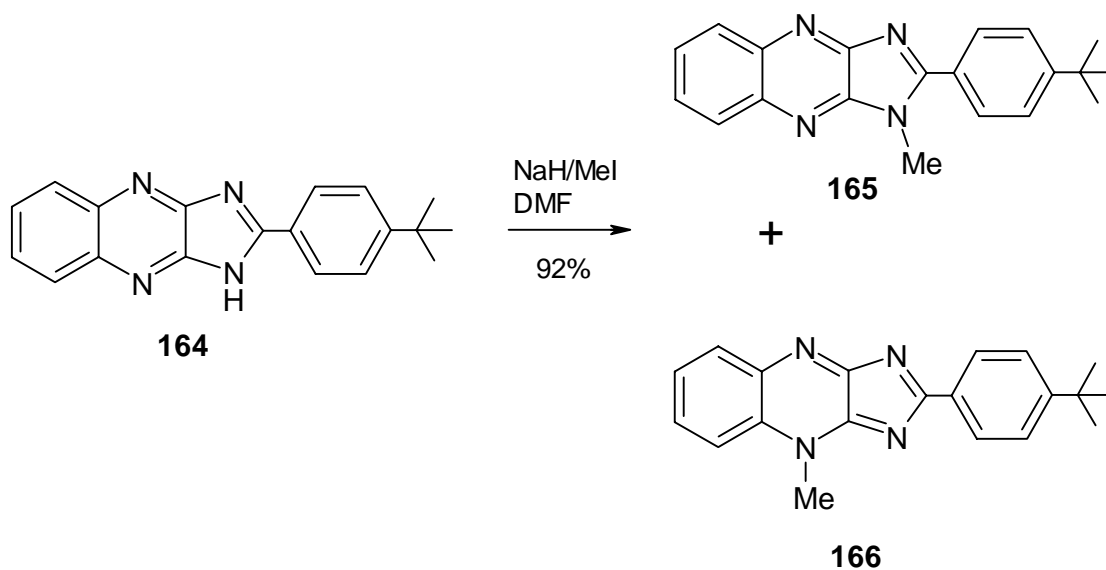
Edukt	Produkte		Ausbeute [%]	
	Imidazo[4,5- <i>b</i>]- chinoxalin	Diamid	Imidazo- chinoxalin	Diamid
149	154: R ¹ , R ² = H	160: R ¹ , R ² = H	154: 58	160: 9
149	155: R ¹ = 4-Et; R ² = H	161: R ¹ = 4-Et; R ² = H	155: 63	161: 6
149	156: R ¹ , R ² = 3,5-CF ₃	162: R ¹ , R ² = 3,5-CF ₃	156: 66	162: 6
149	157: R ¹ = 4-CO ₂ H; R ² = H	-	157: 53	-
149	158: R ¹ = 4-(2-Imidazo- chinoxaliny), R ² = H	-	158: 42	-
149	159: 2-Furyl	163: 2-Furyl	159: 67	163: 7

Tabelle 23: Ausbeute der Kondensationsreaktion zu den 2-Aryl-imidazochinoxalinen **154-159**.

Im Unterschied zu der Verwendung von Aldehyden erfordert die Methode nicht die problematischen stark basischen Reaktionsbedingungen und bietet so den Vorteil, einer breiten Substituentenvariation in den aromatischen Ausgangsverbindungen. Die Reaktivität der eingesetzten Carbonsäure-Derivate ermöglicht, in der Kombination mit den Synthesebedingungen, die Darstellung der Imidazochinoxaline in guten Ausbeuten, trotz der beobachteten Bildung von Diamiden in einigen Fällen.

Neben der Variation der Phenyl-Substituenten, des Aromaten selbst, bestand mit der Substitution des Imidazo-Stickstoffs eine weitere Möglichkeit, Einfluss auf das Absorptionsverhalten der Substanzen zu nehmen. Dabei stellte sich die Frage, ob mit der Substitution des Heteroatoms ähnlich geringe Effekte auf die UV-Absorption, wie sie bei den Pyrrolochininoxalinen beobachtet werden konnten, auch hier auftreten. Da eine Abhängigkeit von der Substituentenart bei den Pyrrolochininoxalinen nicht gegeben war, entschieden wir uns mit Blick auf einen vertretbaren präparativen Aufwand, eine Methyl-Gruppe in den Imidazol-Ring einzuführen. Nach Deprotonierung des Ringstickstoffs in **164**^[146] mit NaH und anschließender Methyljodid-Zugabe konnte bei der dünnschichtchromatographischen Analyse überraschenderweise die Bildung von zwei neuen Verbindungen festgestellt werden. Die Aufarbeitung bestätigte das und erbrachte eine weiße und gelbe Substanz im Verhältnis 9:1. Die spektroskopischen

Daten (NMR, MS, IR) lassen für beide Verbindungen eine Methyl-Gruppe im Molekül erkennen. In den Massenspektren der Substanzen liegen die Molekülionenpeaks jeweils bei $m/z = 317$, und damit um eine atomare Masseneinheit höher als erwartet. Dies dürfte jedoch auf die Anlagerung eines Protons zurückzuführen sein. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wird deutlich, dass die Methyl-Gruppen sich an unterschiedlichen Stickstoffatomen im kondensierten Chinoxalin-System befinden. Die Protonensignale sind in der gelben Verbindung **166** insgesamt zu tieferem Feld (**165**: $\delta \sim 8.2$; **166**: $\delta \sim 8.5$) verschoben und durch den Einfluss der Methyl-Gruppe am N-4 auch die Signale der Chinoxalin-Protonen aufgespalten. Im 1-Methyl-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin **165** entspricht die Signallage der (Chinoxalin-)Protonen der anderer Derivate und H-5/H-8 und H-6/H-7 sind hinsichtlich der chemischen Verschiebung äquivalent.



Das Molekül vermag mit den je zwei Stickstoffatomen im Chinoxalin und Imidazol-Ring sehr effektiv negative Ladungen zu stabilisieren. Ganz offensichtlich sind die Differenzen in der Elektronendichte zwischen den Stickstoffatomen nicht groß, so dass prinzipiell die Substitution an allen Heteroatomen stattfinden kann.

Abschließend ist festzuhalten, dass die Synthese der Imidazochinoxaline mit reaktiven Carbonsäure-Derivaten und dem Diaminochinoxalin **149** eine breite Variation des Substituentenmusters in den aromatischen Ausgangsverbindungen erlaubt und die sonst übliche Anwendung stark basischer Bedingungen umgangen werden kann. Mit unserer Methode wurden erstmals substituierte 2-Aryl-imidazochinoxaline in guten Ausbeuten zugänglich. Bei einigen Reaktionen fielen in geringen Ausbeuten als Nebenprodukt die bislang unbekannten Diamide **160-163** an.

2.1.13.7 Die UV-Absorption der Imidazo[4,5-*b*]chinoxaline **150-159**

Mit der Einführung eines weiteren Stickstoffatoms in die allgemeine Struktur **II** gewinnt dieses Strukturelement in der UV-Absorption der Imidazochinoxaline an Einfluss. In Bezug auf die Pyrrolochinoxaline war die Strukturmodifikation mit der Forderung verknüpft, die UV-Absorption im Bereich von $\lambda \sim 360$ nm zu erhalten bzw. zu verstärken. Zudem sollte die für die gelbe Farbe der Substanzen verantwortliche langwellige Schulter ($\lambda \sim 390$ nm) mit der Aza-Substitution hypsochrom verschoben werden. Die Auswirkungen stellen sich bei den 2-alkylierten Imidazochinoxalinen **150-152** besonders deutlich dar (Abb. 13; Tabelle 24).

Imidazo[4,5- <i>b</i>]chinoxaline	λ_{Max} [nm] (lg ϵ)
150 : R ¹ = H	329 (4.03)
151 : R ¹ = CH ₃	328 (4.11)
152 : R ¹ = C(CH ₃) ₃	333 (4.15)
153 : R ¹ = OH	330 (4.03); 343 (4.07)

Tabelle 24: Übersicht der UV-Daten des unsubstituierten Imidazo[4,5-*b*]chinoxalins **150** und der Verbindungen **151-153**.

Die Verbindungen **150-153** absorbieren mit geringen Intensitätsdifferenzen im Bereich von $\lambda \sim 325\text{-}350\text{ nm}$, wobei mit Ausnahme des Chinoxalinons **153** die Maxima im kurzwelligen UV AII bei etwa $\lambda \sim 328\text{ nm}$ ($\lg \varepsilon \sim 4.10$) liegen. Das Bandenmaximum von $\lambda = 343\text{ nm}$ ($\lg \varepsilon \sim 4.07$) in **153** (Abb. 13) ist flankiert von etwas schwächeren Absorptionsmaxima bei höherer ($\lambda \sim 358\text{ nm}$) bzw. niedrigerer Wellenlänge ($\lambda \sim 327\text{ nm}$), die auf eine ebenfalls vorliegende tautomere Keto-Imin-Form der Verbindung hinweisen.

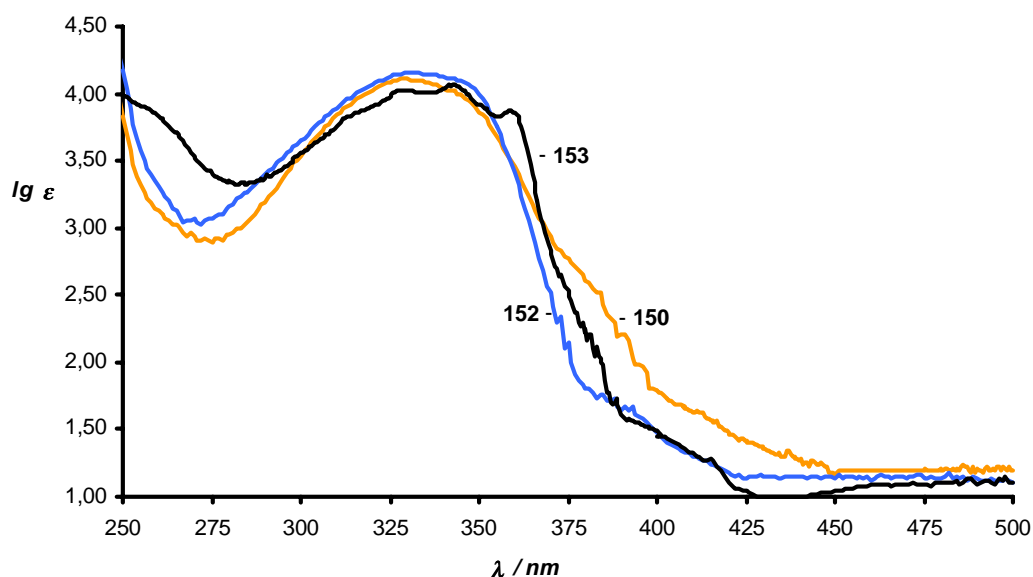


Abb. 13: UV-Spektren des Grundkörpers **150** der Imidazo[4,5-*b*]chinoxaline und der Substanzen **152** und **153**.

Die große Übereinstimmung in den Elektronenspektren der Verbindungen **150-152** ist unverkennbar und geprägt vom Einfluss des kondensierten Imidazol-Rings im System. Dadurch werden andere Effekte überlagert und zurückgedrängt, und so ist eine Wirkung der Alkyl-Substituenten nur durch einen geringen Intensitätsanstieg gegenüber dem unsubstituierten Imidazochinoxalin **150** zu erkennen. Der Vergleich der unsubstituierten Pyrrolo- und Imidazochinoxaline **147** und **150** veranschaulicht den hypsochromen und intensitätssteigernden Effekt infolge der strukturellen Variation im anellierten Füng-Ring. Mit der Einführung des zweiten Heteroatoms ist eine deutliche

Änderung im Molekülsystem und eine weitere Beeinträchtigung der π -Elektronendelokalisation verbunden, die allgemein zu einer Verschiebung der Banden zu höheren Energien (kürzeren Wellenlängen) führt. Insbesondere die Schulter im langwelligen UV A-Bereich des Pyrrolochinoxalins **147** reagiert empfindlich auf die veränderten Verhältnisse durch die Aza-Substitution zu **150** und zeigt die unmittelbare Beteiligung der Moleküleinheit an dieser Absorption.

Diesen Effekten wirkt die elektronische Natur der Aryl-Substituenten in 2-Position der Imidazochinoxaline **154-159** durch eine Konjugationserweiterung entgegen. Die Absorption ist gegenüber dem Grundkörper um $\Delta\lambda \sim 25$ nm bathochrom verschoben und erstreckt sich gleichmäßig intensitätsstark im Wellenlängenbereich $\lambda \sim 350-375$ nm ($\lg \epsilon \sim 4.50$).

Die Analogien der UV AI-Banden bei Pyrrolo- und Imidazochinoxalinen bestätigen unsere zuvor geäußerte Auffassung (Kap. 2.1.13.5), dass die Phenyl-substituierte Azomethin-Struktureinheit in beiden Chinoxalin-Systemen gleichermaßen für das Auftreten dieser Absorption verantwortlich ist. Die bei höheren Wellenlängen sich anschließende Schulter in den Pyrrolochinoxalinen kann daher auf eine Beteiligung der C-2/C-3-Einheit im Pyrrol zurückgeführt werden. Eine Vielzahl von Absorptionen überlagern den UV A-Bereich der kondensierten Chinoxaline, doch im Unterschied zu den Verbindungen **141-144** und **145-147** sind bei den substituierten Aryl-imidazochinoxalinen **154-155**, **157** und **159** in diesem Bereich Doppelmaxima bei $\lambda \sim 355$ nm und $\lambda \sim 372$ nm zu erkennen (Abb. 14; Tabelle 25). Unabhängig vom Aromaten zeigen alle Imidazochinoxaline **154-159** das kurzwellige Bandenmaximum, während das längstwellige Maximum maßgeblich von der Art des (Hetero-)Aromaten und der Substituenten bestimmt wird. So besitzt das unsubstituierte Phenyl-imidazochinoxalin **154** zwar ein Doppelmaxima, absorbiert aber bei niedrigeren Wellenlängen ($\Delta\lambda_{2.\text{Max}} \sim 4$ nm) als die alkyl-bzw. heteroaromatisch substituierten Chinoxaline **155**, **157** und **159**, deren zweites Maximum zugleich intensitätsstärker ist. Mit dem heteroaromatischen Furyl-Substituenten in **159** ($\lambda_{2.\text{Max}} = 378$ nm; $\lg \epsilon = 4.35$) ergeben sich die größten Veränderungen für das Absorptionsmaximum, das gegenüber **155** ($\lambda_{1.\text{Max}} = 372$ nm; $\lg \epsilon = 4.39$) nochmals deutlich an Intensität gewonnen hat.

Imidazo[4,5- <i>b</i>]- chinoxalin	λ_{Max} [nm] (lg ϵ)
154: R ¹ , R ² = H	354 (4.37); 368 (4.36)
155: R ¹ = 4-Et; R ² = H	356 (4.38); 372 (4.39)
156: R ¹ , R ² = 3,5-CF ₃	358 (4.43)
157: R ¹ = 4-CO ₂ H; R ² = H	360 (4.06); 376 (4.12)
158: R ¹ = 4-(2-Imidazo- chinoxaliny), R ² = H	360 (4.00)
159: 2-Furyl	360 (4.05); 378 (4.35)
165: R ¹ = <i>t</i> -Bu; R ² = H; N-1 = Me	354 (4.47)
166: R ¹ = <i>t</i> -Bu; R ² = H; N-4 = Me	376 (4.45)

Tabelle 25: UV-spektroskopische Daten der 2-Aryl-imidazo[4,5-*b*]chinoxaline **154-159** und der N-methylierten Imidazo[4,5-*b*]chinoxaline **165-166**.

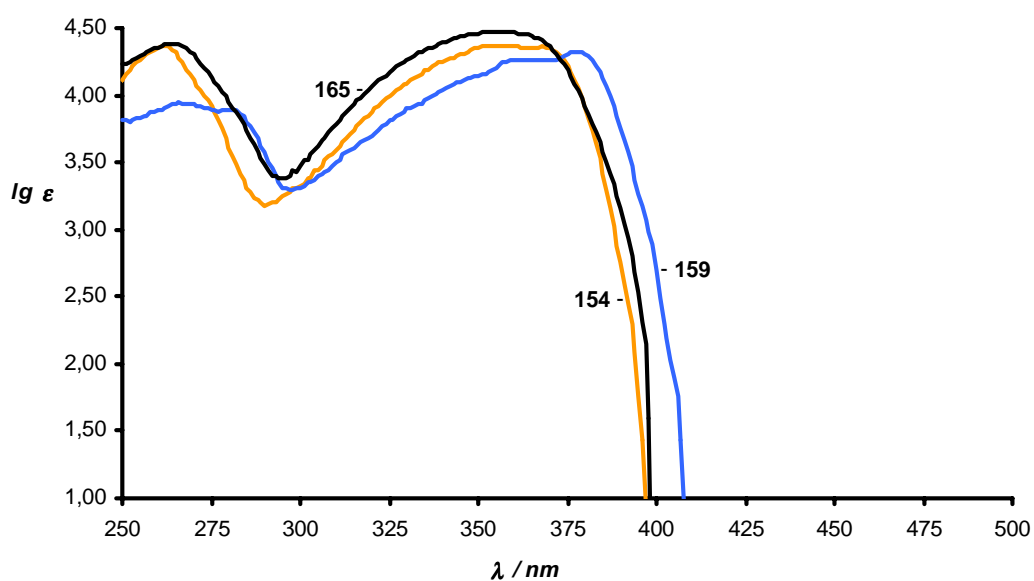


Abb. 14: Auswahl von UV-Spektren der 2-Aryl-imidazo[4,5-*b*]chinoxaline **154, 159** und des 1-Methyl-imidazo[4,5-*b*]chinoxalins **165**.

Bei den Derivaten mit stärker elektronenziehenden Substituenten im Aromaten ist eine Intensitätsabnahme, wie bei der Säure **157** oder sogar ein hypsochromer Shift und

Verschwinden der zweiten Absorptionsbande wie in **156** zu beobachten. Ähnliche Effekte können beim 1-Methyl-2-phenyl-imidazochinoxalin **165** festgestellt werden, jedoch ist die Absorption, trotz übereinstimmender Bandenmaxima mit **156**, insgesamt zu kürzeren Wellenlängen verschoben. Das Absorptionsprofil der Ausgangsverbindung ($\lambda_{1,\text{Max}} = 354 \text{ nm} / \lg \varepsilon = 4.51$; $\lambda_{2,\text{Max}} = 374 \text{ nm} / \lg \varepsilon = 4.52$)^[146] **164** entspricht dem anderer alkylierter Verbindungen (z. B. **155**), erfährt aber mit der N-Methylierung, unter Verlust der zweiten Absorptionsbande, eine drastische Änderung. Noch weitreichender sind die Effekte beim 4-Methyl-imidazochinoxalin **166**, das durch die Störung des heteroaromatischen Chinoxalin-Systems nahe dem sichtbaren (Vis-)Bereich ($\lambda = 376 \text{ nm}$; $\lg \varepsilon = 4.45$) absorbiert. Insbesondere im kurzwelligen Bereich ist die Absorption von mehreren sich überlagernden Schulterbanden gekennzeichnet, und deutet auf die Absorption einzelner Molekülstrukturen hin. Die Farben der Verbindungen **165** (weiß) und **166** (gelb) spiegeln ebenfalls die verschiedenen Positionen der Methyl-Gruppen und den Grad der Beeinträchtigung des π -Elektronensystems wider.

Der Aryl-Substituent und die 1,3-Anordnung der Stickstoffatome im Imidazol-Ring sind die entscheidenden Strukturelemente und für die (charakteristischen) hervorragenden Absorptionseigenschaften der Verbindungen **154-159** und **165** und **166** verantwortlich. Der Vergleich mit den Pyrrolochinoxalinen verdeutlicht, dass mit der Einführung des zusätzlichen Heteroatoms in den Ring ein beachtlicher Shift zu niedrigeren UV A-Wellenlängen und ein deutlicher Intensitätsanstieg verbunden ist. Dies führt schon im Grundkörper **150** zu einer intensiven ausgedehnten Absorption im kurzwelligen UV A-Bereich bei $\lambda \sim 330 \text{ nm}$.

Die 2-Aryl-imidazo[4,5-*b*]chinoxaline zeichnen sich durch eine sehr intensitätsstarke gleichmäßige Absorption im wichtigen UV A-Wellenlängenbereich von $\lambda = 350\text{-}375 \text{ nm}$ aus.

Mit Blick auf eine kosmetische Verwendung besitzen die 2-Aryl-imidazo[4,5-*b*]chinoxaline daher sehr interessante Absorptionsprofile mit Maxima im relevanten UV A-Bereich, und lassen sie auch aufgrund der Farbe der Verbindungen (blaßgelb) "kosmetisch akzeptabel" erscheinen. Darüber hinaus steht mit dem 1-Methyl-imidazochinoxalin **166** eine farblose, gut lösliche Verbindung zur Verfügung, die mit einem Absorptionsmaximum bei $\lambda = 354 \text{ nm}$ das Anforderungsprofil in idealer Weise

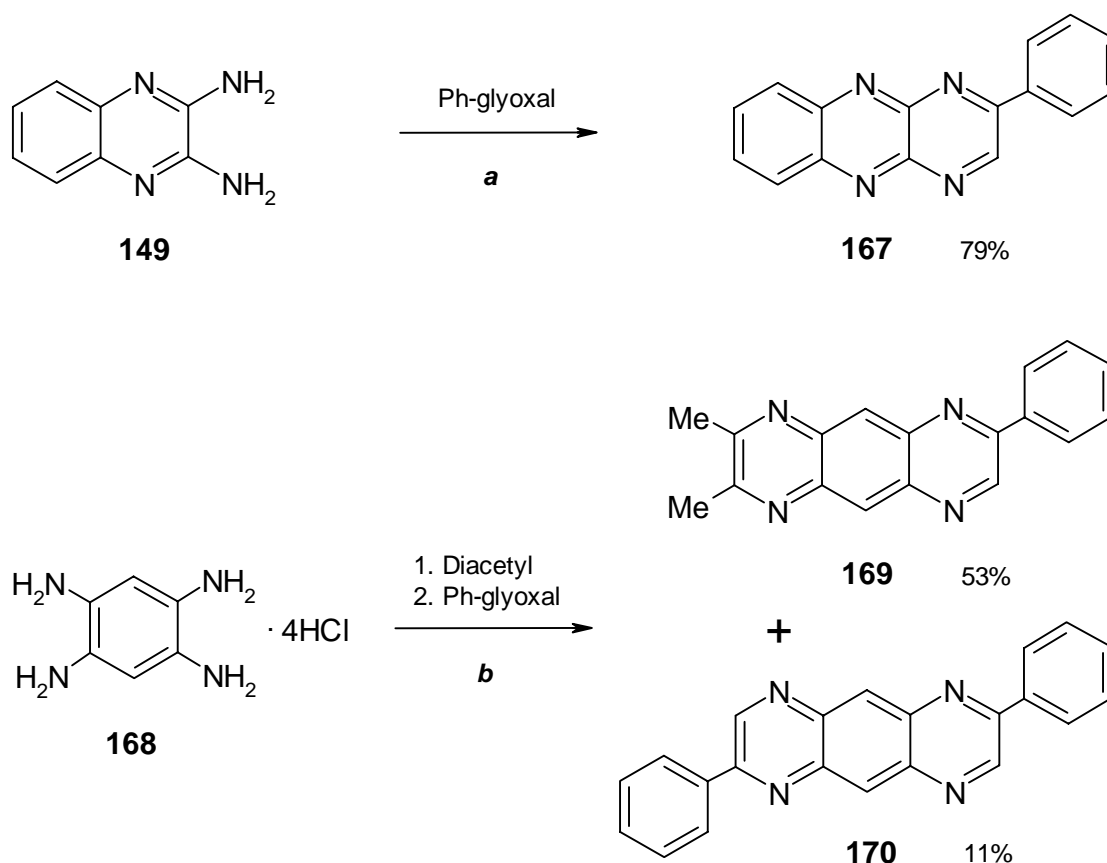
erfüllt. Ein weiterer wesentlicher Vorteil sind die höheren Photostabilitäten (Kap. 2.2), die sich bei Untersuchungen der Arylimidazochinoxaline **154** und **155** unter COLIPA-Standardbedingungen^[147] in Isopropylmyristat/Ethanol (70:30) im Vergleich zu dem am häufigsten eingesetzten UV A-Filter Parsol 1789^[41, 43b] (**4**; Kap. 1) feststellen ließen.

2.1.13.8 Synthese von Pyrazinoanellierten Chinoxalinen

In Kapitel 2.1.13 hatten wir bei der Syntheseplanung für die kondensierten Chinoxaline neben anellierten Fünf-Ringen auch den Aufbau 6-gliedriger Cyclen in Betracht gezogen. Um den Umfang der Untersuchungen aus zeitlichen Gründen vertretbar zu halten, wollten wir unsere Studien auf zwei Modellsubstanzen beschränken. Vor dem Hintergrund der Resultate bei Pyrrolo- und Imidazochinoxalinen war der Aufbau eines anellierten Pyrazin-Rings interessant, der über den heterocyclischen bzw. benzoiden Ring mit dem Chinoxalin verknüpft werden sollte (Schema 26). In diesem Zusammenhang sollten analog zu den Phenyl-pyrrolo- und imidazochinoxalinen, die entsprechenden Phenyl-substituierten Pyrazinochinoxaline dargestellt werden, um den Effekt des Azomethin-/Phenyl-Strukturelements in diesem Molekülsystem auf die UV-Absorption untersuchen zu können.

Die Synthesewege zu den Pyrazinochinoxalinen **167** und **169**^[148] gehen von den Aminen **149** bzw. **168** aus, die mit den entsprechenden 1,2-Dicarbonyl-Verbindungen kondensiert werden. Mit der Verwendung von Diacetyl anstelle Glyoxal wird die präparative Handhabung erleichtert und ist auch hinsichtlich der geringen Effekte der Alkyl-Gruppen^[148a] auf die UV-Absorption zu vertreten. Bei der stufenweisen Bildung von **169** wird zunächst das Tetraaminobenzol **168** mit dem reaktiven Diacetyl kondensiert und anschließend direkt mit Phenylglyoxal umgesetzt. Der erste Kondensationsschritt verläuft jedoch nicht quantitativ und so konnte als Nebenprodukt das 2,7-Diphenylpyrazinol[2,3-g]chinoxalin (**170**)^[148a] isoliert werden.

Die verschiedenen Verknüpfungspositionen des anellierten Pyrazin-Rings mit dem Chinoxalin-System kommen in den chemischen Verschiebungen der heteroaromatischen Protonen im ^1H -NMR-Spektrum zum Ausdruck.



Schema 26: Methode **a**: EtOH, RT, 4 h; Methode **b**: 4 Äquiv. NaOAc, EtOH, RT, 4 h.

In **167** ist das Singulett-Signal des Protons am C-3 mit $\delta = 9.78$ stark tieffeldverschoben, während die Signallagen für H-6-H-9 mit $\delta \sim 8.40$ zwar ebenfalls diese Verschiebung, aber in geringerem Maße zeigen. Im Vergleich dazu finden sich bei den Pyrazino[2,3-*g*]chinoxalinen **169** und **170** gegenläufige Verhältnisse. Die Nachbarschaft zu den Pyrazin-Ringen führt bei den Protonen H-5/H-10 ($\delta \sim 8.94$) zu einer verhältnismäßig stärkeren Entschirmung und Tieffeldverschiebung im ^1H -NMR als bei den Protonen H-3 und H-8 ($\delta = 9.43$) in der *ortho*-Position zur Phenyl-Gruppe.

2.1.13.9 Die UV-Absorption der Pyrazinochinoxaline **167**, **169** und **170**

Die Pyrazinochinoxaline absorbieren im langwelligen UV A-I-, teils Vis-Bereich und besitzen zudem intensitätsstarke Absorptionsmaxima im kurzwelligen UV B- bzw. UV C-Bereich (Abb. 15; Tabelle 26). Die längstwelligen Bandenmaxima der Verbindungen **169** ($\lg \varepsilon = 4.18$) und **170** ($\lg \varepsilon = 4.12$) besitzen eine ähnliche Intensität und werden von ausgeprägten Schultern flankiert. Durch den zweiten Phenyl-Substituenten im Molekül ist die UV-Absorption von **170** infolge der Konjugationserweiterung insgesamt zu höheren Wellenlängen verschoben, und das wird besonders an der Bandenlage im UV B-Bereich deutlich. Die zusätzliche Azomethin-/Phenyl-Struktureinheit bewirkt in **170** eine bathochrome Wellenlängenverschiebung, verbunden mit einer geringeren Intensität im kurzwelligen UV-Bereich, wie aus dem Vergleich mit dem 2-Phenyl-pyrazino[2,3-g]chinoxalin **169** hervorgeht. Für die intensitätsstarke Absorption von **167** im UV A-Bereich ist jedoch ganz offensichtlich die Verknüpfung mit dem heterocyclischen Ring des Chinoxalins ein wichtiges Kriterium. Bandenintensitäten ähnlicher Größenordnung konnten wir bei den Imidazochinoxalinen beobachten und sprechen für die entscheidende Bedeutung einer direkten Verknüpfung der Heterocyclen. Zudem wird die langwellige UV A-Absorption ebenfalls von den Azomethin-Strukturen des Pyrazin-Rings bestimmt und so ist neben der Absorption des Chinoxalin/Azomethin/Phenyl-Strukturelements auch ein wesentlicher Einfluss von der Absorption des Chinoxalins mit der zweiten erweiterten Azomethin-Einheit (-N=C-C-Ph) im Pyrazin-Ring zu postulieren.

Pyrazinochinoxaline	$\lambda_{1,\text{Max}}$ [nm] ($\lg \varepsilon$)	$\lambda_{2,\text{Max}}$ [nm] ($\lg \varepsilon$)
167 : R ¹ = Ph		395 (4.37)
169 : R ¹ , R ² = Me; R ³ = Ph		385 (4.18)
170 : R ¹ , R ² = Ph	294 (4.54)	405 (4.12)

Tabelle 26: Zusammenstellung der UV-Daten der 2-Phenyl-substituierten Pyrazinochinoxaline **167**, **169** und **170**.

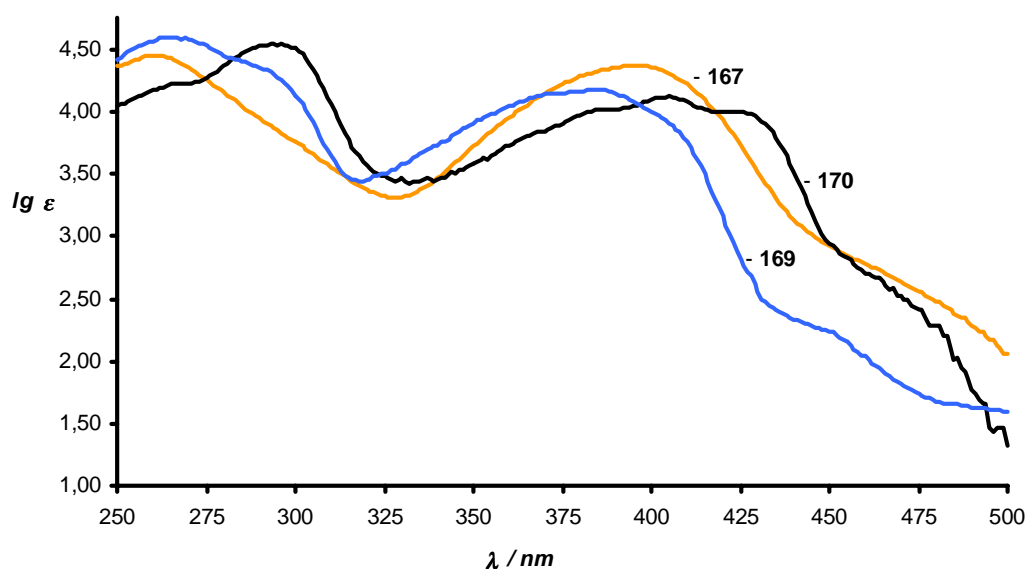


Abb. 15: UV-Spektren der 2-Phenyl-substituierten Pyrazinochinoxaline **167**, **169** und **170**.

Am Ende des Kapitels ist zu erwähnen, dass mit der direkten Kondensation des Pyrazins an den heterocyclischen Ring des Chinoxalins in den Pyrazino-[2,3-*b*]chinoxalinen hohe Absorptionsintensitäten im UV A-Bereich erreicht werden. Hingegen wird die Lage der UV A-Bande vorwiegend durch die Konjugation der aromatischen Substituentengruppe zum Chinoxalin, die über die beiden Azomethin-Strukturen des Pyrazins hinweg erfolgt, bestimmt.

2.2 Untersuchungen zur Photostabilität der Chinoxaline

In den vergangenen Abschnitten wurde für die Entwicklung von Lichtschutzfiltern neben geforderten, effektiven Absorptionseigenschaften auch die Photostabilität der Filtersubstanzen als Ziel genannt. Die Photostabilität ist ein wesentliches Kriterium bei der Beurteilung kosmetischer UV-Filter und die stetig wachsende Bedeutung^[35, 40, 43b, 149] der letzten Jahre führt zu verstärkten Forschungsarbeiten^[3b, 150] auf diesem Gebiet. Insbesondere die in kosmetischen Produkten häufig eingesetzten UV A-Filter der Dibenzoylmethan-Gruppe besitzen hohe Degradationsraten^[3b] von bis zu 50 % und sind als photolabil^[43c, 151] einzustufen. Doch die Instabilität eines Lichtschutzfilters birgt nicht nur die Gefahr eines geringeren Hautschutzes vor Sonnenbestrahlung, sondern auch das Risiko von induzierten, phototoxischen Reaktionen. Die bei den Abbauprozessen gebildeten, oftmals reaktiven Produkte können aufgrund der Molekülgröße leichter in tiefere Hautschichten vordringen und dort entzündliche und photoallergene Effekte^[42] auslösen. Der Einsatz solcher Filtersubstanzen erscheint daher fragwürdig, und wegen dieser Erkenntnisse wird von Seiten der kosmetischen Industrie versucht, durch Zusatz von geeigneten UV B-Filtern (z. B. Benzyliden-Champer-Derivaten wie z. B. **2**, (Kap. 1)) und/oder polaren, protischen Formulierungen^[152] eine Stabilisierung der Filter zu erreichen.

Für erste qualitative Photostabilitätsuntersuchungen der Chinoxaline diene uns das von der COLIPA (The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Assoziation) festgelegte Protokoll^[147] für ein *in-vitro*-Testverfahren. Analog zu einer kosmetischen Formulierung wird die Substanz bei dieser Methode in einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus einer volatilen (70 %; z. B. EtOH, *i*-PrOH) und einer nicht volatilen Komponente (30 %; z. B. Isopropylmyristat, Propandiol) gelöst und anschließend auf einem Quarzglasplättchen appliziert. Nach dem Verdunsten des volatilen Lösungsmittels verbleibt die Substanz als unebene Filmschicht auf dem Glasträger, ähnlich der Schicht eines Sonnenschutzmittels auf der Haut. Die Bestrahlung der Proben erfolgt in einem Solarsimulator mit einer Xenon-Lampe als Strahlenquelle, die im Bereich vom $\lambda = 280\text{-}400\text{ nm}$ das Sonnenspektrum imitiert. Für die Versuche wählten wir die Imidazochinoxaline **154** und **155** und den Ester **171**^[153] aus, die in

Isopropylmyristat (IPM)/Ethanol (30/70) gelöst und in Abwandlung zum Standardprotokoll (5 MED), mit 2 MED (MED = Minimale Erythem (Sonnenbrand) Dosis; $t_{\text{Bestr.}} = 60$ min.) bestrahlt wurden. Mit 20-25 % Degradation für **154** bzw. 25-30 % Photoabbau für **155** (Abb. 16) gegenüber den unbestrahlten Substanzen zeigen diese UV A-Filter deutlich höhere Photostabilitäten als der marktbekannteste UV A-Filter Parsol 1789 (**4**; Kap. 1). Anstelle der üblichen Angabe der Extinktionskoeffizienten wurde hier in den UV-Spektren als Intensitätseinheit die Absorption verwendet, die eine deutlichere Veranschaulichung der Versuchsergebnisse gestattet.

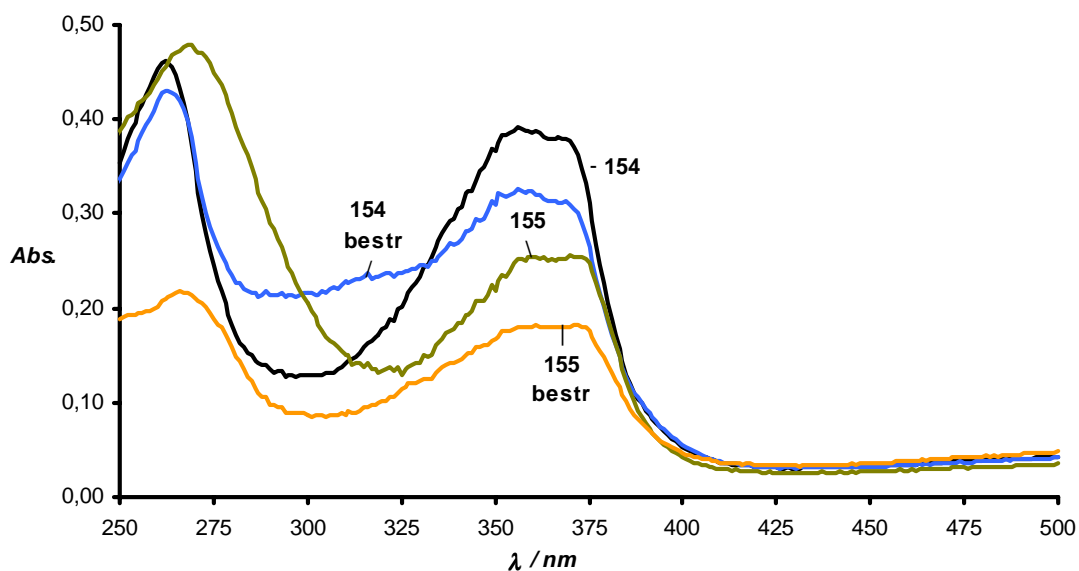
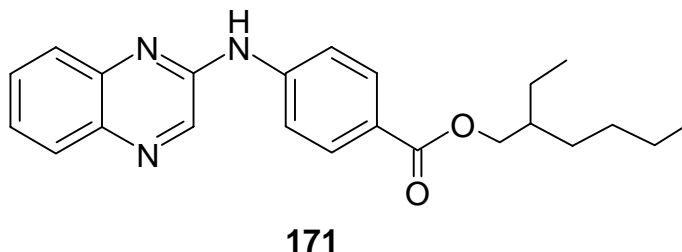


Abb. 16: Photostabilitätsuntersuchungen der Imidazo[4,5-*b*]chinoxaline **154** und **155**. Als Lösungsmittelgemisch wurde Isopropylmyristat (IPM)/Ethanol (30/70) verwendet und die Konzentration an Imidazo[4,5-*b*]chinoxalin betrug in den untersuchten Lösungen 0,2 Gew.% (**154**) bzw. 0,18 Gew.% (**155**). Die Proben wurden mit 2 MED ($t_{\text{Bestr.}} = 60$ min.) bestrahlt und anschließend mit der unbestrahlten Lösung als Referenz UV-spektroskopisch vermessen. Die UV-Absorption der bestrahlten Substanzen wurde durch drei Parallelmessungen ermittelt.

Für das Anilinochinoxalin **171** ergibt sich ein unerwartetes Ergebnis (Abb. 17).



Offenbar unterliegt die Verbindung einer sehr starken Fragmentierung, wie der Verlust der Absorption im UV B- und UV A-Bereich erkennen lässt. Mit einer HPLC-MS-Untersuchung der bestrahlten Substanz **171** konnten wir auf geringe, noch vorhandene Anteile des Moleküls ($m/z = 377$), des Chinoxalins ($m/z = 129$) und des Ester-Fragments ($m/z = 249$) zurückschließen. Hohe Fragmentanteile im niedermolekularen Bereich führten uns zu der Überlegung, dass das *Isopropylmyristat* stark zersetzt worden war und reaktive Bruchstücke auch den Abbau von **171** verursacht haben könnten. Bei weiteren Bestrahlungsversuchen von **171** in *Isopropanol* und *Propan-1,2-diol/Isopropanol* (30/70), eine ebenfalls verwendete Lösungsmittelkombination in kosmetischen Formulierungen, zeigte die Verbindung keinen Photoabbau.

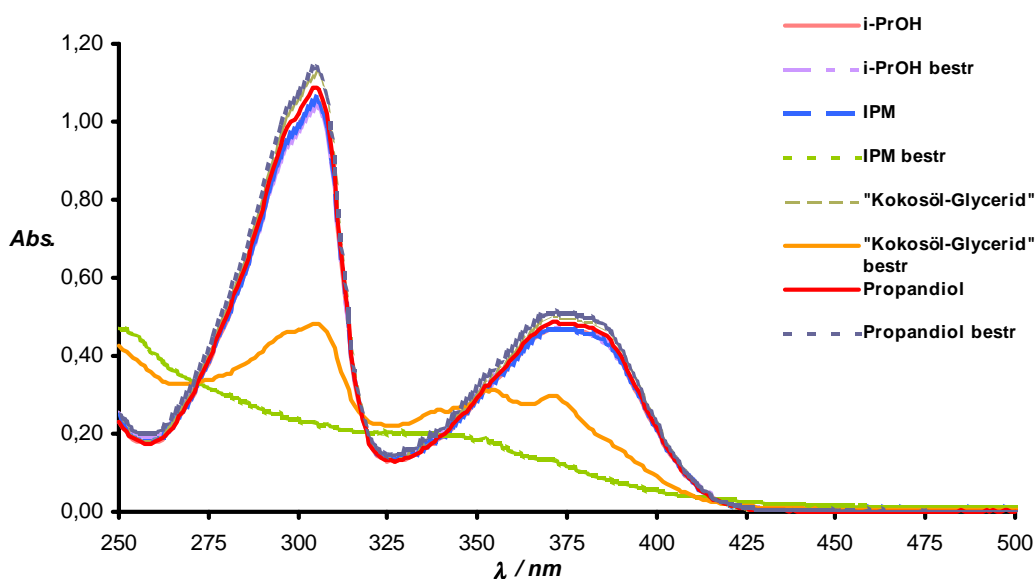


Abb. 17: Untersuchung der Photostabilität des Esters **171** in verschiedenen Lösungsmitteln. Bedingungen: 1.0 Gew.% (**171**) 2 MED, $t_{\text{Bestr.}}$ = 60 min.; Lösungsmittel: Isopropanol, IPM = Isopropylmyristat/Ethanol (30/70), Kokosöl-Glycerid (Handelsname: Myritol[®] 331), Propandiol: Propan-1,2-diol/Isopropanol (30/70). Als Referenz dienten die jeweils unbestrahlten Lösungen.

Das Kokosöl-Glycerid, (Handelsname: Myritol 331[®]) ist strukturell dem Isopropylmyristat ($\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{-COOH}$) sehr ähnlich und von vergleichbarer Kettenlänge und auch in diesem kosmetischen Öl ist ein erheblicher Abbau von **171** zu beobachten. Aus zeitlichen Gründen konnten wir die Untersuchungen aber nicht vertiefen und mussten sie mit diesem Resultat abschließen.

Es bleibt festzuhalten, dass das Anilinochinolin **171** nicht als photoinstabil einzustufen, jedoch mit einigen kosmetischen Ölen inkompatibel ist. In den 2-Aryl-Imidazo[4,5-*b*]chinolin **154** und **155** sind ausgezeichnete UV A-Absorptionseigenschaften mit hohen Photostabilitäten in einem Strukturtyp kombiniert.

2.3 Berechnung der UV-Absorption von Chinoxalinen

Die UV-Absorptionseigenschaften der synthetisierten Chinoxaline spiegeln die Diversität der Einflüsse von Strukturtypen und Substituenten wider. Dabei stellte sich die Frage, ob es möglich wäre, mit der Berechnung von UV-Spektren vielversprechender Substanzen, die Synthesen gezielter auszurichten. Auch könnten die berechneten UV-Daten hilfreich bei der Interpretation von strukturellen Einflüssen und Substituenteneffekten auf die UV-Absorption der Verbindungen sein. Zunächst sollten daher die UV-Absorptionen bereits synthetisierter Chinoxalin-Strukturen ermittelt und die Werte den experimentellen Daten gegenüber gestellt werden.

Die Berechnungen der Molekülgeometrien wurden für alle Substanzen mit dem Programmpaket GAUSSIAN 94^[154] auf dem Niveau STO-3G durchgeführt. Zur Visualisierung der Chinoxalin-Strukturen und zum Editieren der Dateien wurde das Programm MOLARCH^[155] eingesetzt. Für die Kalkulation der Absorptionsübergänge verwendeten wir das semi-empirische PIMM 91 Programm^[156].

Es sollte erwähnt werden, dass sich die Rechnungen zur Geometrie und UV-Absorption der Moleküle auf die Gas-Phase bei 0 K beziehen, die Absorptionmessungen jedoch in *i*-PrOH bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

Für einige exemplarische Vertreter aus den jeweiligen Substanzklassen haben wir auf diese Weise die theoretischen Absorptionswerte ermittelt. In den Abbildungen 18 und 19 sind die berechneten Absorptionsmaxima und -intensitäten im UV B- und UV A-Bereich für eine Reihe von Anilinochinoxalinen mit einer Carbonyl-Gruppe als Substituent im Aromaten zusammengestellt. Der Vergleich mit den experimentellen UV-Daten offenbart ein allgemeines prinzipielles Defizit der kalkulierten Intensitäten.

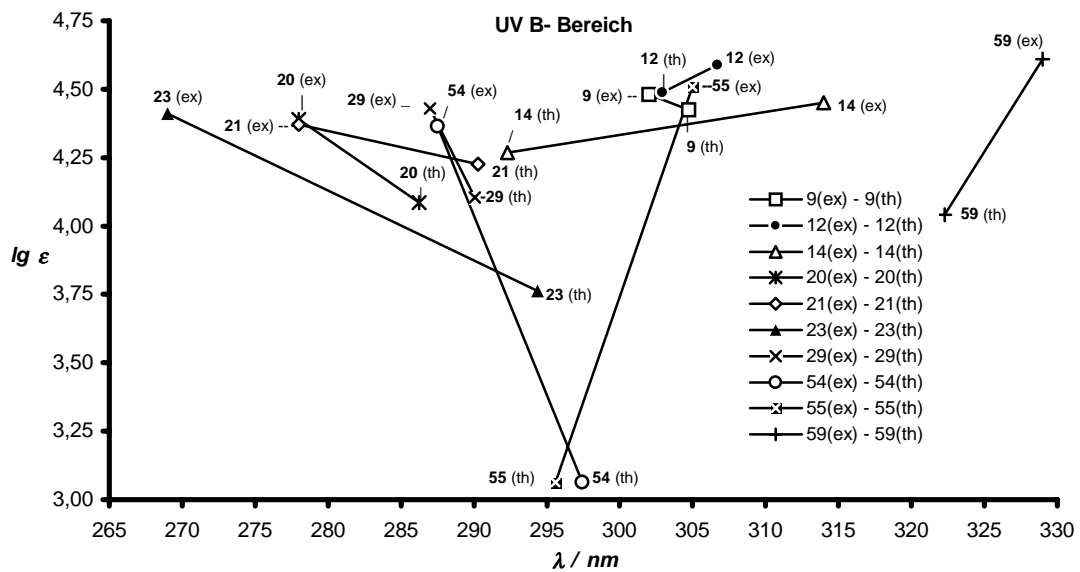


Abb. 18: Vergleich der experimentellen UV B-Absorptionsmaxima und -intensitäten von Carbonyl-Gruppen substituierten Anilinochinoxalinen mit den berechneten Werten. Die experimentellen und kalkulierten Daten sind mit den Abkürzungen (ex) bzw. (th) gekennzeichnet.

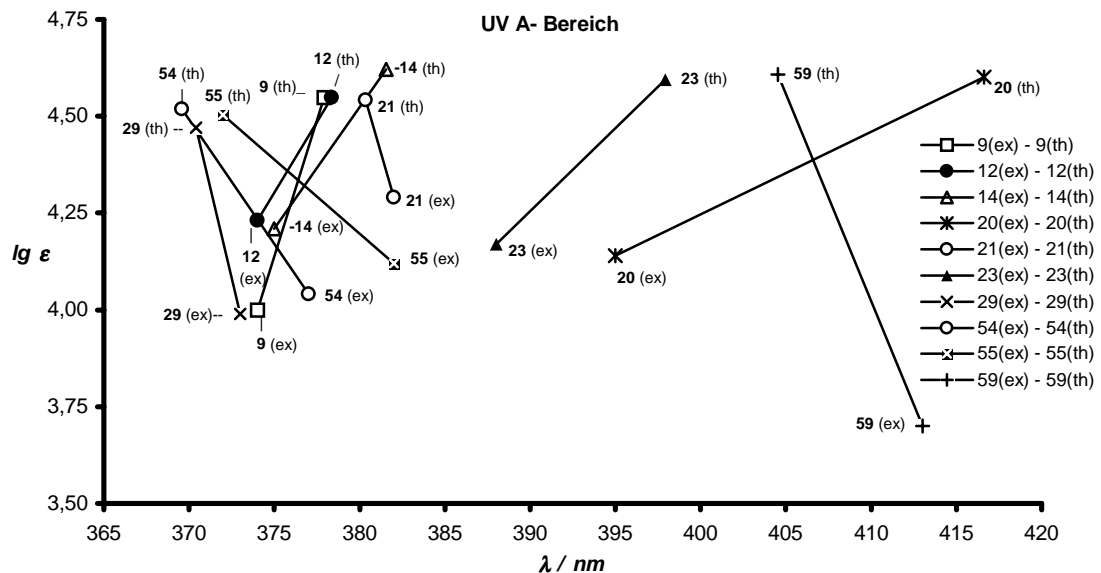


Abb. 19: Die gemessenen und berechneten Absorptionsmaxima und -intensitäten der Anilinochinoxaline für den UV A-Bereich.

Die UV B-Bandenintensitäten werden zu niedrig berechnet, während die für den UV A-Bereich angegebenen Intensitäten ($\lg \epsilon_{\text{theo.}} \geq 4.50$) bedeutend höher als die beobachteten ($\lg \epsilon \sim 4.00$) liegen. Für die Wellenlängen ergibt sich ein uneinheitliches Bild und positive als auch negative Abweichungen sind in den einzelnen UV-Bereichen zu erkennen. Dabei sind die Differenzen zwischen theoretischen und experimentellen Wellenlängen, mit Ausnahmen bei **20** und **23**, in einer Größenordnung von $\Delta\lambda \leq 10$ nm und etwas geringer im UV A- als im UV B-Bereich. Bei den Ergebnissen ist der allgemeine Trend festzustellen, dass mit zunehmender Zahl an Substituenten im Molekülsystem in *ortho*-Position (**54**, **55**, **59**) und insbesondere im Aromaten (**20**, **22-24**; Anhang A1) die Abweichungen zu den gemessenen Absorptionswerten ebenfalls ansteigen. Die Diskrepanzen sind auf die Einflüsse der Substituenten zurückzuführen, die sich durch die gegenseitige Wechselwirkung in ihren Effekten nicht additiv auf die UV-Absorption des Moleküls auswirken. Die kalkulierten Wellenlängen für die substituierten *o*-Aminobenzosäuren **21** und **23** verdeutlichen das. Der hypsochrome Effekt der Fluor-Substituenten im Aromaten **21** auf die Wellenlänge im UV B-Bereich wird nicht ausreichend berücksichtigt und die errechneten Werte sind zu hoch. Das ähnliche Absorptionsverhalten des 2,4,6-Trifluoranilinochinolins **22** (Anhang A1) zeigt, dass die Säure-Gruppe in **21** keinen wesentlichen Einfluss besitzt. Die Berechnungsergebnisse weisen für die Säure **21** eine zu hohe Wellenlänge aus, doch der bathochrome Effekt der Methoxy-Substituenten ist wie im Trimethoxyanilin-Derivat **24**, lediglich moderat.

Die Berechnungswerte für die α,β -ungesättigten Carbonylchinoline **114** und **116** (**116**: Tabelle 27; **114**: Anhang A1) zeigen die gute Übereinstimmung mit der Absorption im UV A-Bereich, auch hinsichtlich der Intensität. Dagegen ist die Vorhersage einer starken Absorption im Bereich $\lambda \sim 320$ nm nicht zutreffend.

UV-Absorption	
116	
λ_{theo} [nm]	λ_{exp} [nm]
(lg ϵ_{theo})	(lg ϵ_{exp})
365,40 (4,81)	365 (4,49)
321,49 (4,47)	-
288,64 (-)	299 (4,28)
278,47 (3,60)	278 (4,15)
263,58 (4,08)	
257,56 (4,40)	

Tabelle 27: Zusammenstellung experimenteller und kalkulierter UV-Daten für **116**.

Ähnliches gilt für die Berechnungsergebnisse beim Distyrylchinoxalin **70** (Anhang A1), die nicht die UV-Absorption des Moleküls richtig wiedergeben. Hinweise auf eine deutliche Verwischung der Styryl-Substituenten im angeregten Zustand gegeneinander, die eine Kopplung zwischen den π -Systemen des Chinoxalins und den Aryl-Resten verhindern würde, konnten wir bei einem Vergleich mit der Geometrie des Grundzustandes nicht finden.

Solche Unterschiede zwischen experimentellen und berechneten Absorptionsdaten treten bei den kondensierten Chinoxalin-Verbindungen nur bei den Imidazochinoxalinen **150** (Tabelle 28) und **153** (Anhang A1) auf. Für beide Verbindungen liegt die kalkulierte maximale Absorption etwa $\Delta\lambda \sim 40$ nm über dem gemessenen Werten. Die berechneten zweiten und dritten Absorptionen werden für alle Imidazochinoxaline gleichermaßen angegeben und zeigen einen geringen Einfluss durch Substitution in 2-Stellung. Eine solche Abhängigkeit ist aber im Imidazochinoxalin-2-on **153** und in den Aryl-substituierten Derivaten **154** und **155** gegeben, da diese im Unterschied zum Grundkörper **150** im Bereich $\lambda \sim 330$ nm schwach, bei $\lambda \sim 370$ nm jedoch intensiv absorbieren.

Die längstwellige Absorption der Aryl-imidazochinoxaline **154** (Tabelle 29) und **155** (Anhang A1) wird durch die Berechnung mit guter Übereinstimmung wiedergegeben. Mit Blick auf das ermittelte Absorptionsmaxima beim unsubstituierten Grundkörper **150** ($\lambda_{\text{theo.}} = 369 \text{ nm}$;) ist festzustellen, dass der Einfluss des Aryl-Substituenten ungenügend berücksichtigt und infolgedessen das zweite Absorptionsmaximum der Verbindungen **154** und **155** bei $\lambda \sim 352 \text{ nm}$ nicht dargestellt wird.

UV-Absorption	
150	
$\lambda_{\text{theo}} [\text{nm}]$ (lg ϵ_{theo})	$\lambda_{\text{exp}} [\text{nm}]$ (lg ϵ_{exp})
369,64 (4,22)	
332,97 (3,93)	327 (4,08)
273,27 (-)	273 (3,53)
255,26 (4,70)	255 (3,99)
235,05 (4,77)	

UV-Absorption	
154	
$\lambda_{\text{theo}} [\text{nm}]$ (lg ϵ_{theo})	$\lambda_{\text{exp}} [\text{nm}]$ (lg ϵ_{exp})
376.14 (4.56)	372 (4.39)
336.72 (3.99)	356 (4.38)
281.98 (4.01)	280 (3.94)
279.68 (4.10)	
268.8 (4.57)	268 (4.15)

Tabelle 28 und 29: Experimentelle und berechnete UV-Daten für die Imidazo[4,5-*b*]chinoxaline **150** und **154** in der Übersicht.

Der Vergleich mit den guten Resultaten für das 2-Phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalin (**145**) (Anhang A1) bestätigt auch hier den diskutierten, wesentlichen Einfluss des zweiten Ringstickstoffs im anellierten Ring der Imidazochinoxaline. Dem zusätzlichen Heteroatom in den Imidazochinoxalinen kommt daher eine größere Bedeutung zu als der aromatischen Substituentengruppe in 2-Position. Die beobachtete langwellige Bandenschulter der Pyrrolochinoxaline wird bei den Berechnungen nicht ermittelt. Basierend auf diesen theoretischen Ergebnissen ist bei einer Syntheseentscheidung für und wider Pyrrolo- und Imidazochinoxaline das Pyrrolochinoxalin-System aufgrund des offenbar günstigeren Absorptionsprofils ($\lambda \sim 360$; $\lg \epsilon \sim 4.50$) zu favorisieren.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass mit der Berechnung von Absorptionsübergängen die UV-Daten von wichtigen Chinoxalin-Verbindungsklassen theoretisch bestätigt und damit vorhergesagt werden können. Insbesondere in Bezug auf die experimentellen Absorptionsmaxima liefert das Verfahren nützliche Resultate, während die Kalkulation der Intensitäten eine Schwachstelle darstellt. Durch die Kombination der Synthesearbeit mit der verwendeten theoretischen Methode ist eine effizientere Interpretation der experimentellen Ergebnisse und ein besseres Verständnis der UV-Absorptionseigenschaften möglich.

3 Zusammenfassung

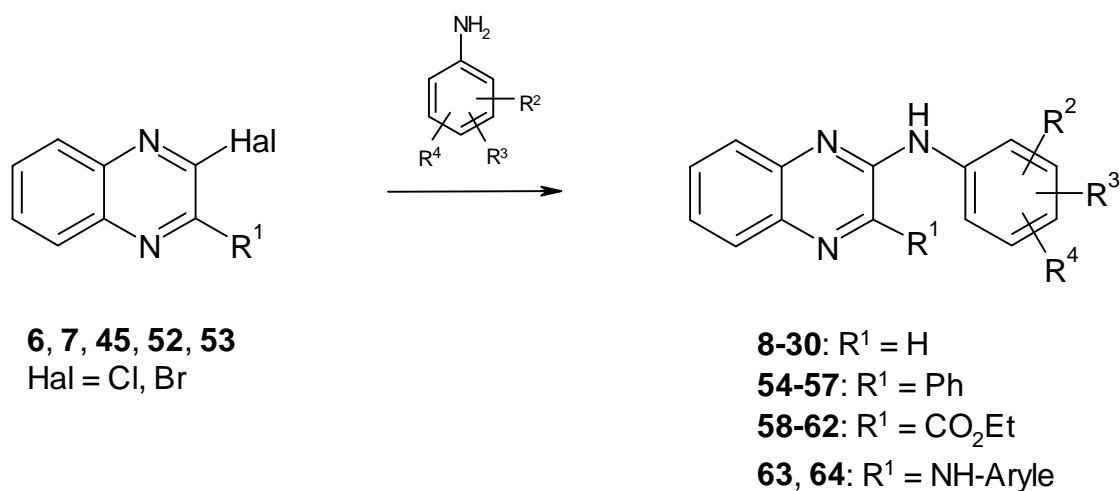
Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, auf der Grundlage des Chinoxalin-Systems einen effizienten Zugang zu neuen Lichtschutzfiltersubstanzen mit ausgezeichneten Absorptionseigenschaften zu erschließen. Das Konzept war auf die Synthese von Chinoxalinen unterschiedlichen Strukturtyps ausgerichtet, welche durch gezielte Substituentenvariation in ihren Absorptionseigenschaften auf den jeweiligen UV-Bereich abgestimmt werden konnten. Aufgrund der gesundheitlichen Problematik von UV A-Strahlung und der geringen Zahl bekannter, effektiver UV A-Filter lag der Fokus der Entwicklung auf Chinoxaline mit Absorption in diesem UV-Bereich. Ein weiteres Ziel war es, Lichtschutzfiltermoleküle mit gleichermaßen UV A und UV B absorbierenden Eigenschaften für einen Breitbandschutz darzustellen. Mit der Untersuchung der Substituenteneinflüsse in den einzelnen Strukturtypen sollten Aussagen über die Wirkung der Molekülgruppen getroffen und Chinoxaline mit einem effektiveren Absorptionsprofil synthetisiert werden.

In diesem Zusammenhang sollte auch geprüft werden, ob mit der Berechnung der UV-Absorption eine Interpretation der Substituenteneffekte in den Molekülsystemen sowie gezieltere Synthesen aussichtsreicher Substanzen möglich sind.

Mit einer auf die Reaktivität der aromatischen Amine abgestimmten Wahl der Chinoxalin-Ausgangsverbindungen und Bedingungen konnten neue, substituierte Anilinochinoxaline **8-30** in guten bis sehr guten Ausbeuten (56-87 %) erschlossen werden. Die Methode gestattet eine breite Variation des Substituentenmusters im Aromaten.

Analog zu der Verfahrensweise bei den mono-Anilinochinoxalinen konnten auch die in 3-Position Phenyl-substituierten Derivate **54-57** (36-68 %), die Ester **58-62** (72-89 %) und die 2,3-dianilierten Verbindungen **63** und **64** (69 und 71 %) ebenfalls in guten Ausbeuten erhalten werden.

Eine intensitätsstarke UV B-Bande im Bereich von $\lambda \sim 300$ nm ($\lg \epsilon \sim 4.5$) und eine intensive, langwellige UV A-Absorption bei $\lambda \sim 375$ nm ($\lg \epsilon \sim 4.0$) charakterisiert die



Anilinochinoxaline **8-30** in ihren UV-Spektren (Abb. 4 und 20). Die gezielte Variation der aromatischen Substituenten führt zu effektiveren Absorptionsprofilen, wie anhand der Chinoxaline **9-14** mit Carbonylgruppen im Aromat gezeigt werden konnte. Bei den Verbindungen **54-64** ist durch die zusätzliche Substituentengruppe am Chinoxalin allgemein eine bathochrome Verschiebung der UV-Absorption zu beobachten, die bei den Estern **58** und **59** (**58**: Abb. 7; **59**: Abb. 20) am stärksten ausgeprägt ist.

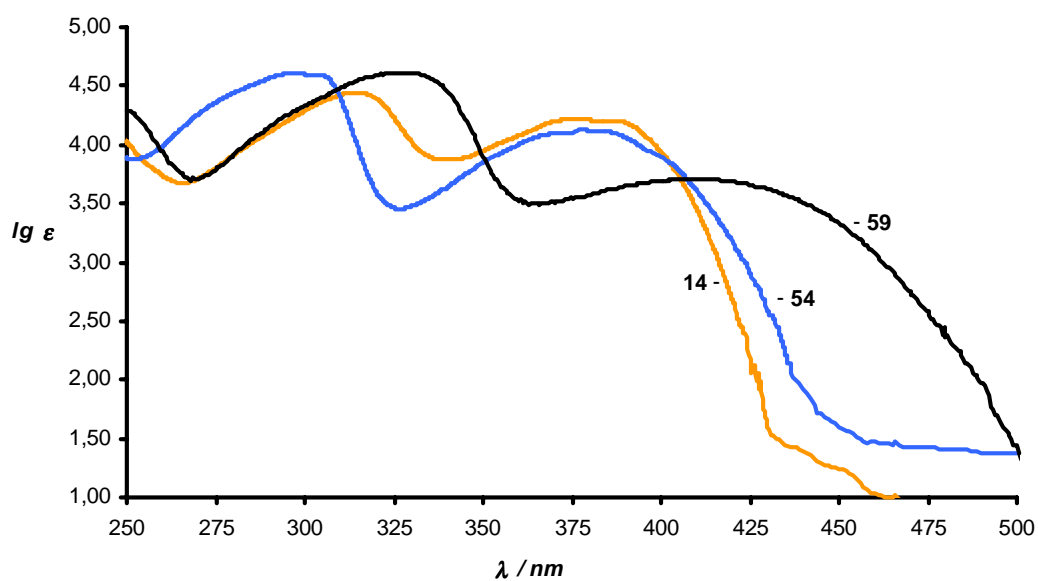
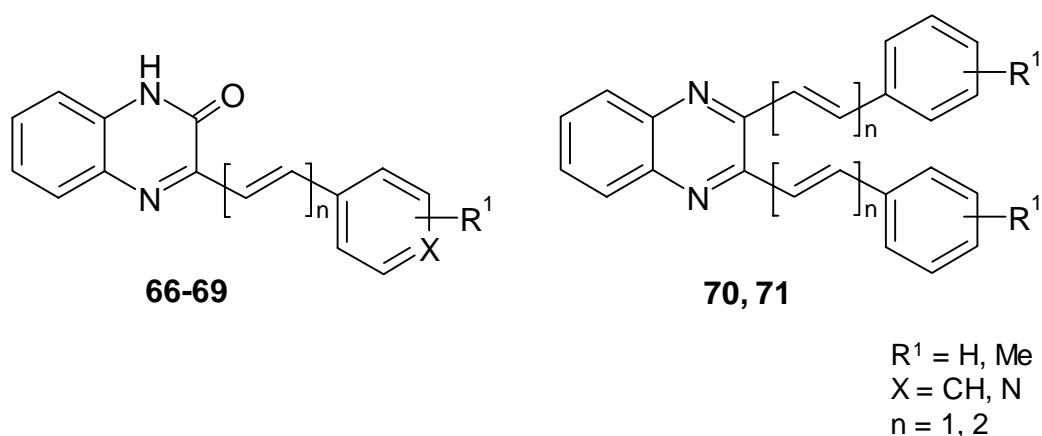
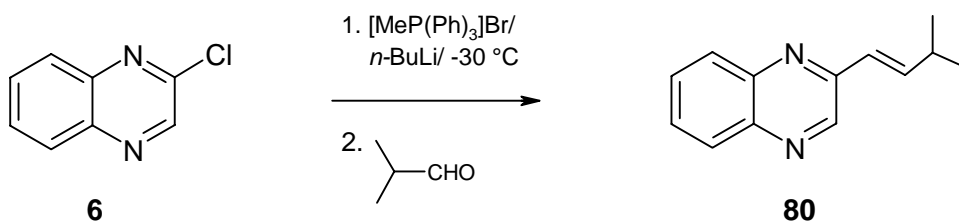


Abb. 20: Zusammenstellung von Anilinochinoxalinen mit Carbonyl-Gruppen im aromatischen System.

Mit der Verbindungsklasse der Anilinochinoxaline **8-30** und **54-64** ist es erstmals gelungen, UV A- und UV B-absorbierende Eigenschaften in einem Molekül effektiv zu kombinieren, so dass diese Substanzen als UV A/B-Breitbandfilter bezeichnet werden können.

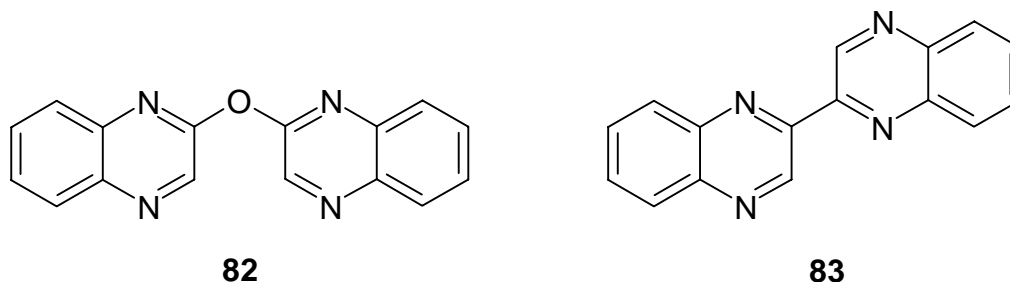


Die Chinoxaline der Strukturtypen **66-69** und **70, 71** können sukzessive über Kondensationsreaktionen von Phenylendiamin mit 1,2-disubstituierten Dicarbonyl-Verbindungen in Ausbeuten von 61-77 % aufgebaut werden. Das Verfahren erlaubt auch den Einsatz von Aldehyden mit elektronenreichen Substituenten. Chinoxaline mit ungesättigten aliphatischen Seitenketten können mit einer Variation der Wittig-Reaktion erhalten werden.



Palladium-katalysierte Reaktionen zur Einführung von aliphatischen Substituenten mit funktionellen Gruppen ergeben nicht das Kupplungsprodukt, sondern unter diesen

Bedingungen dimerisiert der Heteroaromat zu Dichinoxalinylother (**82**) bzw. 2,2'-Bichinoxalinyll (**83**).

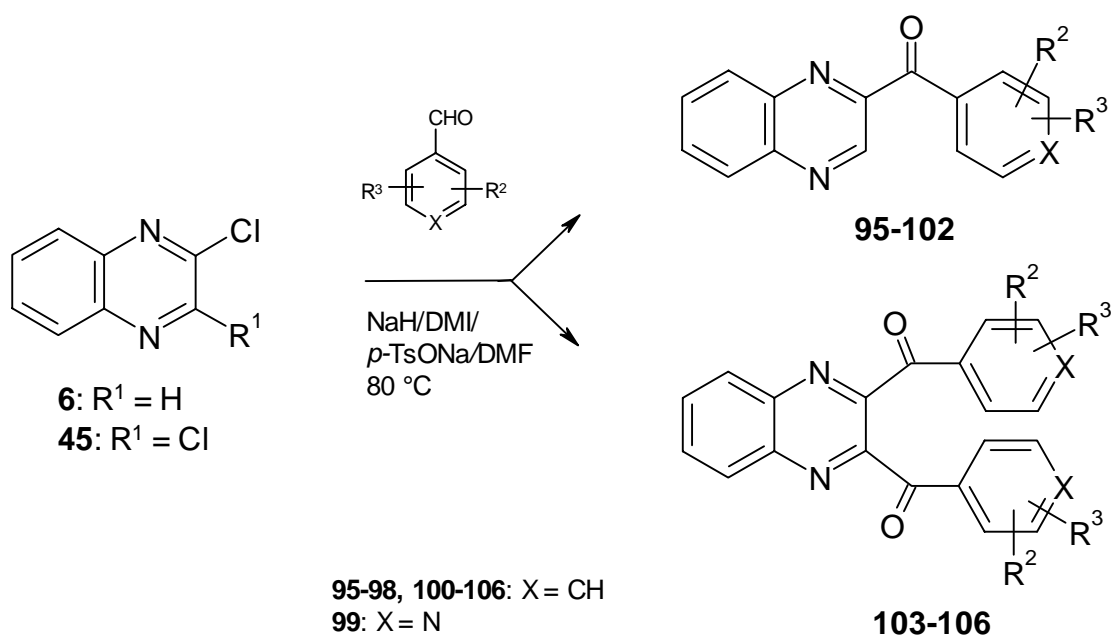


Das Ethylen-Strukturelement prägt das Absorptionsverhalten der ungesättigten Chinoxaline **66-71**, die intensitätsstark im UV AI-Bereich oberhalb $\lambda \sim 350$ nm absorbieren (Abb. 8, Tabelle 11, 30). Trotz dieser positiven Eigenschaften erschien eine Strukturmodifikation des Molekülsystems wenig aussichtsreich, weil die Verbindungen überwiegend gelb-farbig sind und daher den Anforderungen für eine kosmetische Anwendung nicht ausreichend genügen.

Chinoxalin	$\lambda_{1,Max}$ [nm] (lg ϵ)	$\lambda_{2,Max}$ [nm] (lg ϵ)
66 : ($R^1 = H$, $n = 1$)	343 (4.16)	389 (4.26)
67 : ($R^1 = Me$, $n = 1$)	320 (4.10)	390 (4.22)
68 : ($X = N$, $n = 1$)	428 (4.32)	452 (4.25)
69 : ($R^1 = H$, $n = 2$)	388 (4.39)	405 (4.43)
70 : ($R^1 = Me$, $n = 1$)	316 (4.02)	375 (4.02)
71 : ($R^1 = H$, $n = 2$)	328 (4.49)	364 (4.49); 401 (4.26)

Tabelle 30: Übersicht zur UV-Absorption der Verbindungen **66-71**.

Einen einfachen und effizienten Zugang zu neuen Chinoxalinen **95-106** bietet sich mit der Verwendung des Katalysatorsystems (NaH, *p*-TsONa, DMI) an, das die Einführung funktionalisierter Aldehyde in das Chinoxalin-System ermöglicht.



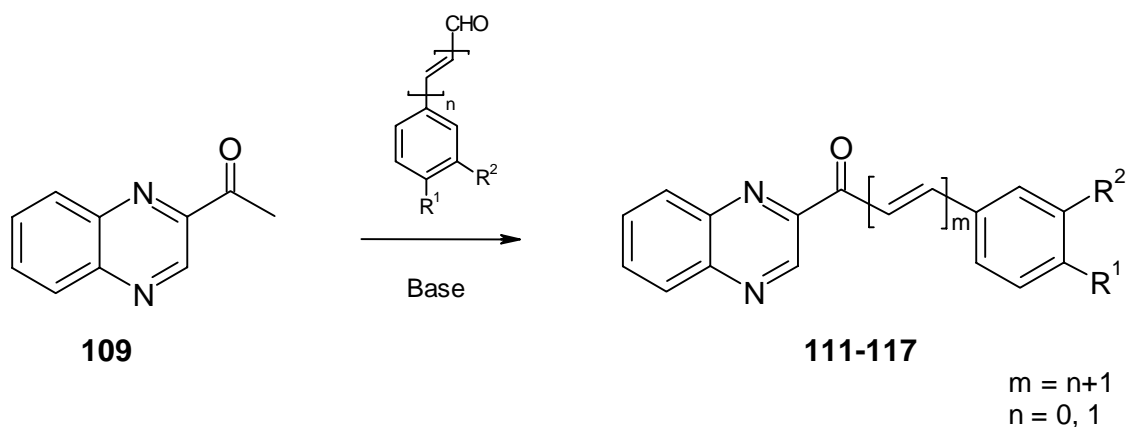
Erwartungsgemäß spiegelt sich im Absorptionsverhalten der Chinoxalin-Ketone **95-106** der starke Einfluss der Carbonyl-Gruppe auf das π -elektronenarme Molekülsystem wider. Elektronenspendende Substituenten in der aromatischen Gruppe (**101**, **102**) bewirken Intensitäts- und deutliche Wellenlängensteigerungen im Vergleich zu der UV B-Absorption des unsubstituierten Benzoylchinoxalins **95** (Abb. 9, Tabelle 14, 31).

Chinoxalin	$\lambda_{1,Max}$ [nm] (lg ϵ)	$\lambda_{2,Max}$ [nm] (lg ϵ)
95: $R^2, R^3 = H$	300 (3.86)	
101: $R^2-R^3 = OCH_2O$	336 (3.97)	
102: $R^2 = NMe_2, R^3 = H$	322 (4.13)	389 (3.97)

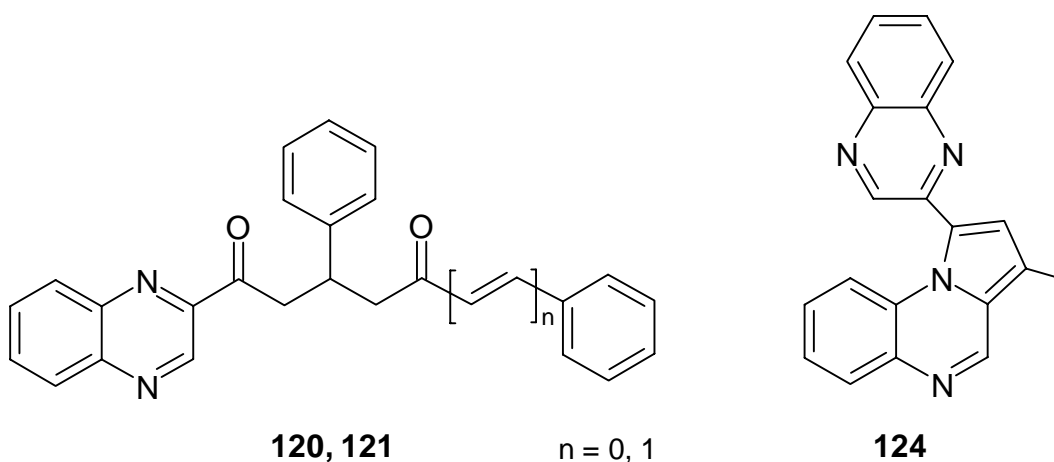
Tabelle 31: Beispielhafte Zusammenstellung von UV-Absorptiondaten einiger Chinoxalinyllketone.

Angeichts dieser Resultate wurde eine Strukturmodifikation vorgenommen, um eine effektivere Konjugationserweiterung und deutliche Veränderung der UV-Absorption

des Systems zu erreichen. Ausgehend vom aliphatischen Chinoxaliny-Keton **109**, das den Ketonen **95-106** vergleichbare Absorptionseigenschaften besitzt, wurde durch basische Kondensation an der Methyl-Gruppe eine Doppelbindung in das Molekülsystem eingeführt und heteroaromatische Chalkon-Analoga **111-117** erhalten.



Für die Bildung der Chinoxaline vom Chalkon-Strukturtyp ist neben der Art der Base insbesondere die Temperatur entscheidend. Überraschende Ergebnisse ergaben die Umsetzungen mit α , β -ungesättigten aromatischen Ketonen, die in Michael-artigen Reaktionen mit Acetylchinoxalin **109** zu Additionsprodukten (**120**, **121**) führten. Einen ebenso unerwarteten Verlauf nehmen die Reaktionen aromatischer Methyl-Ketone mit **109** in Gegenwart von Lewis-Säure (TiCl_4), das unter diesen Bedingungen durch Selbstkondensation das Pyrrolo[1,2-*a*]chinoxalin **124** bildet.



Die Chinoxaline **111-117** besitzen ausgezeichnete Absorptionseigenschaften aufgrund ihrer intensitätsstarken UV A-Absorption (Abb. 10, 21). Durch die Variation der Zahl der Doppelbindungen und der aromatischen Substituenten kann effizient auf Bandenlage und -intensität der Absorption Einfluss genommen werden. Gute Löslichkeiten und geringe Eigenfarben der Substanzen sind unter kosmetischen Gesichtspunkten weitere wesentliche Vorzüge dieses Strukturtyps.

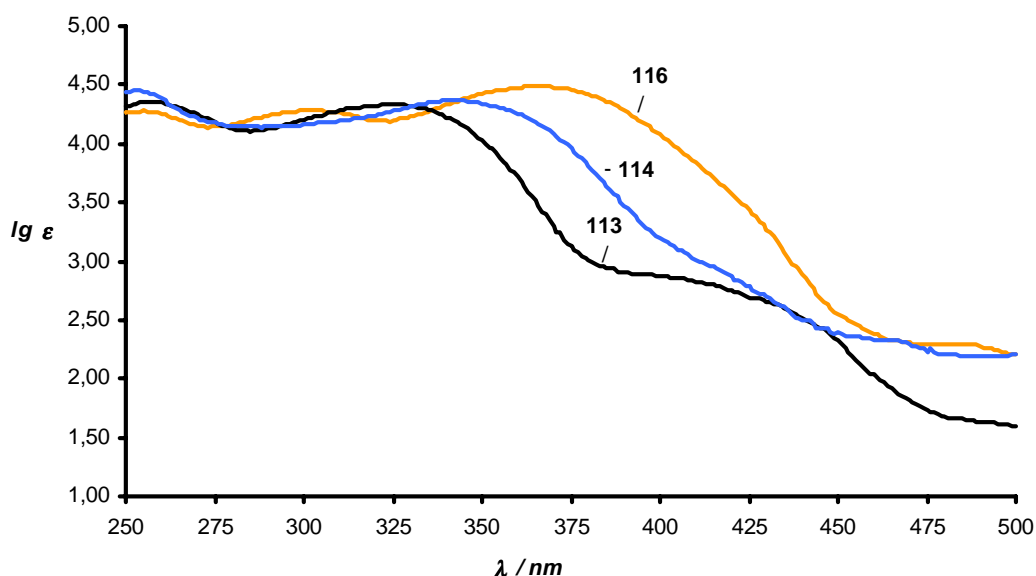
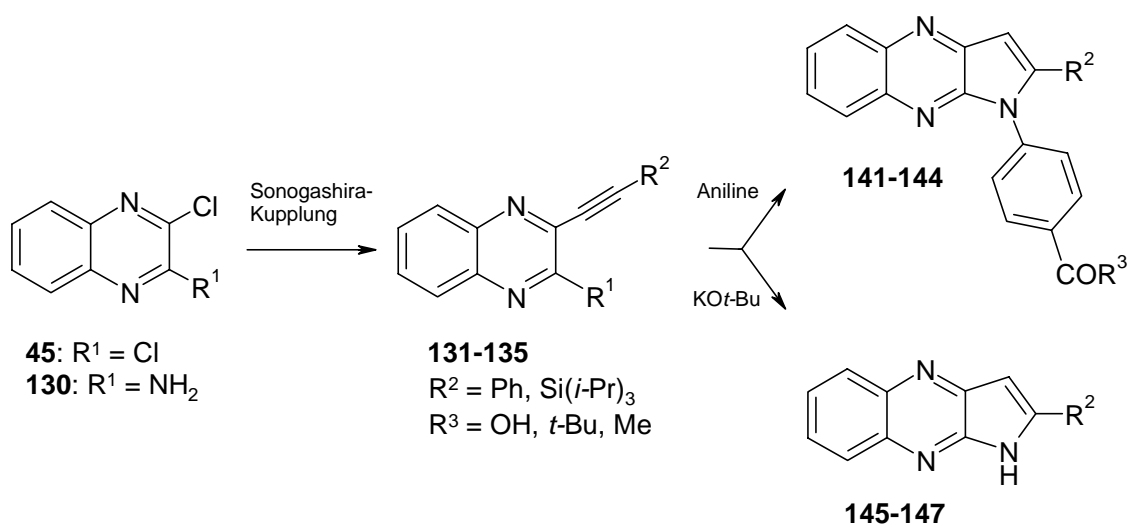


Abb. 21: Auswahl von UV-Spektren einiger beispielhafter Azachalkone.

Der Aufbau kondensierter Chinoxaline trug der Forderung nach einer hohen Photostabilität von Lichtschutzfiltern Rechnung. Neben einer Stabilisierung der Moleküle durch eine Cyclisierung sollte zugleich eine Absorption im mittleren UV A-Bereich erreicht werden. Über eine Sonogashira-Kupplung wurden die entsprechenden Vorstufen für die Cyclisierung zu Pyrrolochinoxalinen bereitgestellt, wobei erstmals die Synthese von 3-Amino-2-alkinylchinoxalinen **134**, **135** gelang. Für die Cyclisierungen der Alkine **134** und **135** zu 1*H*-Pyrrolochinoxalinen konnte ein effizientes Verfahren entwickelt werden, das auch den Einsatz diverser Aniline zur Darstellung der N-Aryl-substituierten Chinoxaline **141-145** in guten Gesamtausbeuten (60-73 %) gestattet.

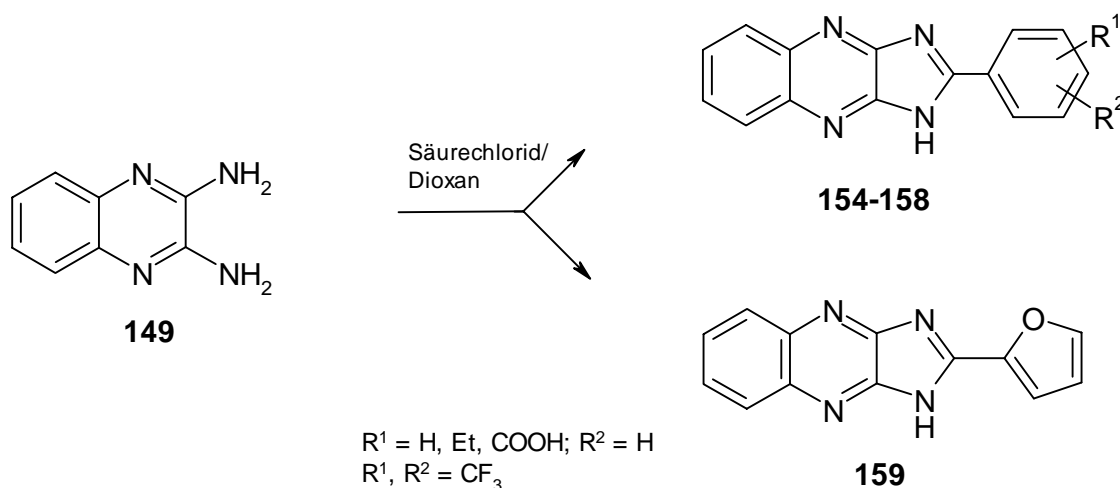


Mit den Pyrrolochinoxalinen **141-147** konnte gezeigt werden, dass durch eine cyclische Anordnung der Strukturelemente eine Verlagerung der Absorption in den Bereich von $\lambda \sim 350$ nm und eine Intensitätserhöhung zu erreichen ist (Abb. 12, Tabelle 22, 32). Die UV-Absorption wird dominiert vom Einfluss der Azomethin-Struktureinheit des Pyrrol-Rings und der Substituentengruppe in 2-Position, während die Bandenschulter im langwelligen Bereich auf eine Beteiligung der C-2/C-3-Pyrrol-Struktur an den Absorptionsübergängen zurückzuführen ist.

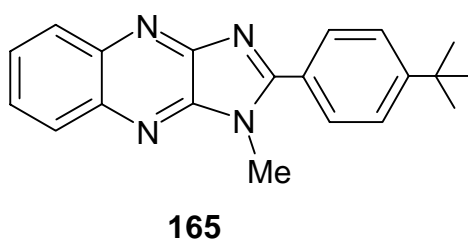
Pyrrolochinoxalin	λ_{Max} [nm] (lg ϵ)
141: R ² = Ph; R ³ = OH	357 (4.13)
142: R ² = Ph; R ³ = <i>Ot</i> -Bu	360 (4.18)
143: R ² = Ph; R ³ = Me	357 (4.27)
144: R ² = Si(<i>i</i> -Pr) ₃ ; R ³ = Me	404 (4.43)
145: R ² = Ph	363 (4.24)

Tabelle 32: Absorptionsmaxima und -intensitäten einiger Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde mit der Darstellung der Imidazo[4,5-*b*]chinoxaline eine weitere Verbesserung der Absorptionseigenschaften angestrebt. Die von uns entwickelte Methode liefert in guten Ausbeuten von 42-67 % die 2-Aryl-1-imidazo[4,5-*b*]chinoxaline **154-159**.



Die Imidazochinoxaline absorbieren außerordentlich intensiv im UV A-Bereich bei $\lambda \sim 355$ und 370 nm. Das vorteilhafte Absorptionsprofil der Verbindungsklasse ist gekennzeichnet durch den scharfen Abfall der Absorption im langwelligen Bereich, der für die geringe Eigenfarbe (blasse Gelbtöne) der Substanzen verantwortlich ist (Abb. 14, 22, Tabelle 25). Durch eine Methylierung am Imidazol-Stickstoff konnten wir die Eigenschaften des Molekülsystems weiter günstig beeinflussen. Die gut lösliche Substanz **165** ist mit einem Absorptionsmaximum bei $\lambda = 354$ nm farblos und erfüllt somit in idealer Weise die Anforderungen für einen kosmetischen Lichtschutzfilter.



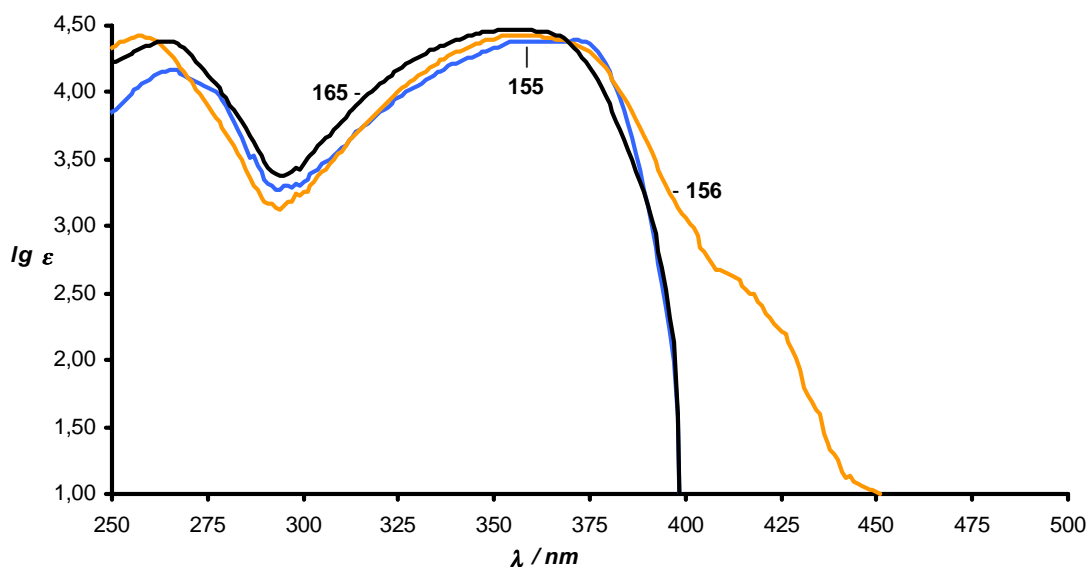


Abb. 22: Absorptionsspektren einiger 2-Aryl-imidazo[4,5-*b*]chinoxaline im Überblick.

Photostabilitätsuntersuchungen der Anilinochinoxaline ergaben, dass die Substanzen mit einigen kosmetischen Ölen inkompatibel (IPM/EtOH) sind (Abb. 17) und dies zu einer starken Photodegradation führt. Jedoch ist der Strukturtyp nicht allgemein als photoinstabil einzustufen, wie unsere Versuche in anderen kosmetischen Lösungsmitteln, die ohne Photoabbau verliefen, zeigen. Die 2-Aryl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]chinoxaline zeichnen sich durch hohe Photostabilitäten in verschiedenen kosmetischen Lösungsmitteln (Abb. 16) aus.

Eine Berechnung der UV-Absorption wurde im Rahmen der Interpretation der experimentellen Ergebnisse für eine Reihe von Chinoxalin-Strukturtypen ebenfalls durchgeführt (Kap. 2.3). Mit Ausnahme des Strukturtyps der ungesättigten Chinoxaline **66-71** (Tabelle 33) befinden sich die berechneten Absorptionswellenlängen allgemein in guter Übereinstimmung mit den experimentellen, die Intensitäten hingegen zeigen deutliche Abweichungen und werden unabhängig vom Strukturtyp für die langwelligen Absorptionsmaxima mit zu hohen, für den UV B-Bereich mit zu geringen Werten kalkuliert. Innerhalb eines Strukturtyps werden die Effekte auf das

Absorptionsverhalten bei Substituentenvariation nur bei den Anilinochinoxalinen (Tabelle 34) ausreichend berücksichtigt.

UV-Absorption	
70	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
354,75 (4,60)	375 (4,01)
328,21 (4,10)	315 (4,11)
288,34 (4,34)	-
284,54 (4,61)	284 (4,05)
274,61 (3,24)	
264,36 (3,24)	
248,68 (3,06)	

Tabelle 33: Gegenüberstellung von experimenteller und berechneter UV-Absorption der Verbindung 70.

UV-Absorption	
9	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
377,91 (4,54)	375 (4,00)
304,72 (4,42)	304 (4,43)
289,42 (4,47)	297 (4,48)
266,11 (3,36)	237 (4,02)
254,86 (3,87)	
245,17 (4,04)	

Tabelle 34: Die kalkulierten UV-Daten zeigen beim Anilinochinoxalin 9 die gute Übereinstimmung mit den gemessenen Absorptionswellenlängen.

4 Experimentelles

Die physikalischen Untersuchungen wurden an folgenden Geräten durchgeführt:

Kernresonanz-Spektren

Die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurden bei 300 MHz bzw. 75.4 MHz an den Spektrometern AC-300 und ARX-300 der Fa. Bruker im Institut für Organische Chemie der TU Darmstadt erstellt. Die chemischen Verschiebungen sind in der δ -Skala angegeben. Die Messungen wurden in CDCl_3 , $d_6\text{DMSO}$ oder CD_3OD unter Verwendung des internen Standards Tetramethylsilan (TMS) durchgeführt.

Die Signalmultiplizitäten in den ^1H -NMR-Spektren (s: Singulett; sept. Septett, d: Dublett; t: Triplett; q: Quartett, m: Multiplett, m_c : zentriertes Multiplett; br.: verbreitertes Signal), Intensitäten und Zuordnungen sind in Klammern angegeben. Kopplungskonstanten sind als Absolut-Werte in Hertz (Hz) in Verbindung mit dem jeweiligen Signal angegeben.

Massenspektren

Die Massenspektren wurden an einem Varian Massenspektrometer 212 mit kombinierter FD/EI-Quelle mit direkter Probeneinführung (Ionenquellentemperatur: 200 °C, Elektronenenergie: 70 eV) und mit dem Teknivent-Datensystem erstellt. Die Angaben der Masse/Ladungs-Verhältnisse (m/z) beziehen sich auf atomare Masseneinheiten, wobei nur Werte mit Intensitäten über 5 % aufgeführt sind.

Infrarot-Spektren

Die Infrarotspektren wurden mit einem Nicolet impact 400 aufgenommen und mit dem Datensystem Omnic 1.20 der Fa. Nicolet ausgewertet.

Ultraviolett-Spektren

Die Ultraviolett-Spektren wurden an einem Varian Cary 300 Bio mit Datensystem WinUV 2.00(25) der Fa. Varian erstellt. Die Messungen wurden mit Lösungen der Konzentration 1 mg Substanz/100 ml Isopropanol in Quarzglasküvetten (Schichtdicke $d = 1$ cm) durchgeführt.

Photostabilitätsuntersuchungen

Heräus Suntest CPS (Xenonstrahler 700 W; Glasfilter WG 320); Dosimeter: Heräus Radialux UV Sensor.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Schmelzpunktmikroskop der Fa. C. Reichert, Wien, bestimmt und sind nicht korrigiert.

Säulenchromatographie

Für die säulenchromatographische Aufarbeitung wurde Kieselgel 0.063-0.2 mm der Fa. Machery-Nagel, Düren verwendet.

Dünnschichtchromatographie

Die dünnschichtchromatographischen Analysen wurden mit beschichteten Aluminiumplatten, Polygram SIL G/UV254 der Fa. Machery-Nagel, Düren, ausgeführt.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden mit den Geräten Perkin-Elmer CHN 240 A und 240 B am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Darmstadt bestimmt.

Darstellung der Chinoxaline

4.1 Synthese der 2-(Phenylamino)-chinoxaline

4.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Chinoxaline 8-30 und 54-64

2-Halogenchinoxalin (1.00 mmol; **6**:^[52a] Hal = Cl; **7**:^[52b, c] Hal = Br; **52**:^[52a] Hal = Cl; **53**:^[52a] Hal = Cl) und Anilinderivat (1.50 mmol) werden in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 4 h zum Sieden erhitzt. Im Verlauf der Reaktion bzw. durch Einengen der Lösung scheidet sich ein Feststoff ab, der nach dem Abkühlen durch Filtration abgetrennt und durch Umkristallisation aus Essigester mit Aktivkohle oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester gereinigt werden kann.

4.1.1.1 2-(Phenylamino)-chinoxalin (**8**)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Bromchinoxalin (**7**)^[52a] (208 mg, 1.00 mmol) und Anilin (280 mg, 3.00 mmol, frisch destiliert) in 1-Propanol (3.0 ml) gelöst und 6 h zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird aus Essigester mit Aktivkohle umkristallisiert und das gelborange **8** in einer Ausbeute von 191 mg (87%) mit Schmp. 163 °C (Lit. ^[56]: 162 °C) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 10.21 (br. s., 1 H, 1 H, NH), 8.66 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 7.98-8.01 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.86-7.89 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.74-7.77 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.67-7.69 (m_c, 1 H, H-2', arom.), 7.48-7.51 (m_c, 1 H, H-6', arom.) 7.38-7.43 (m_c, 2 H, H-3', H-5', arom.), 7.07-7.09 (m_c, 1 H, H-4', arom.).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): 149.30, 140.73, 136.53 (C_{quart.}); 139.90, 139.69, 136.14, 128.82, 128.36, 125.80, 125.04, 122.36, 118.87 (C-H).

MS (EI): *m/z* (%): 221 (48) [M⁺+1], 220 (100) [M⁺], 118 (21) 102 (5), 91 (12), 77 (16).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 379 (3.88), 282 (4.30).

Elementaranalyse: ber. für $C_{14}H_{11}N_3$ (%): C 76.00, H 5.01, N 18.99; gef.: C 75.67, H 5.31, N 18.72.

4.1.1.2 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure-ethylester (**11**)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 4-Aminobenzoesäure-ethylester (**39**) (246 mg, 1.50 mmol) in Ethanol (5.0 ml) gelöst und 4 h zum Sieden erhitzt. Der Feststoff wird aus Essigester/Cyclohexan (4:1) mit Aktivkohle umkristallisiert. Es werden 245 mg (84 %) des Esters **11** in Form blassgelber Nadeln mit Schmp. 232 °C (Lit. ^[66]: 231-233 °C) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, d_6 DMSO): δ = 10.47 (br. s., 1 H, 1 H, NH), 8.68 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.10-8.16 (m_c , 2 H), 7.96-7.99 (m_c , 2 H), 7.88-7.91 (m_c , 1 H), 7.79-7.82 (m_c , 1 H), 7.69-7.7 (m_c , 1 H), 7.52-7.55 (m_c , 1 H), 4.29 (q, 2 H, CH₂), 1.33 (t, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, d_6 DMSO): δ = 165.48 (C=O); 149.17, 144.80, 137.11 (C_{quart.}); 140.50, 140.15, 130.23, 130.17, 128.62, 128.41, 125.57, 122.61 (C-H); 60.17 (CH₂); 14.17 (CH₃).

MS (EI): m/z (%): 293 (100) [M⁺], 264 (89), 248 (43), 220 (59), 192 (7), 118 (37), 102 (67), 76 (51), 65 (33), 50 (41).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{max} (lg ϵ) = 373 (4.12), 306 nm (4.58).

Elementaranalyse: ber. für $C_{17}H_{15}N_3O_2$ (%): C 69.61, H 5.15, N 14.33; gef.: C 69.34, H 5.31, N 14.09.

4.1.1.3 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure-*isopropylester* (12)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 4-Aminobenzoesäure-*isopropylester* (**40**) (178 mg, 1.50 mmol) in *i*-Propanol (5.0 ml) gelöst und 4 h zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird aus Essigester/Cyclohexan (1:1) mit Aktivkohle umkristallisiert. Der Ester **12** wird als blassgelber Feststoff (249 mg; 81 %) mit Schmp. 219 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.40 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.03 (m_c, 1 H), 7.99 (m_c, 1 H), 7.80-7.89 (m_c, 4 H), 7.58 (m_c, 1 H), 7.48 (m_c, 1 H), 5.18 (sept., 1 H, CH), 1.28 (d, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 167.46 (C=O); 154.04, 145.13, 126.84, 123.00 (C_{quart.}); 131.04, 130.72, 121.09, 114.76 (C-H); 69.68 (C-H); 22.26 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 309 (5) [M⁺+2], 308 (35) [M⁺+1], 307 (91) [M⁺], 264 (100), 248 (43), 220 (41), 192 (6), 166 (3), 145 (2), 129 (16), 118 (31), 118 (31), 102 (23).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 374 (4.24), 307 nm (4.60).

Elementaranalyse: ber. für C₁₈H₁₇N₃O₂ (%): C 70.34, H 5.58, N 13.74; gef.: C 70.21, H 5.63, N 13.60.

4.1.1.4 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure-*tert*butylester (13)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 4-Aminobenzoesäure-*tert*butylester (**41**) (290 mg, 1.50 mmol) in *t*-Butanol (5.0 ml) gelöst und 4 h zum Sieden erhitzt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Essigester/Cyclohexan (1:2) mit Aktivkohle und ergibt 183 mg (57 %) **13** als blassgelben Feststoff mit Schmp. 202 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.34 (br. s., 1 H, 1 H, NH), 8.62 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.10-8.13 (m_c, 2 H), 7.94-7.95 (m_c, 1 H), 7.88-7.92 (m_c, 2 H), 7.80-7.83 (m_c, 1 H), 7.70-7.73 (m_c, 1 H), 7.53-7.56 (m_c, 1 H), 1.56 (s, 9 H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 164.64 (C=O); 149.12, 144.44, 137.65 (C_{quart.}); 140.45, 130.16, 129.78, 128.42, 126.61, 125.56, 124.05, 117.53 (C-H); 79.96 (C(CH₃)₃); 27.81 (C(CH₃)₃).

MS (EI): m/z (%): 321 (44) [M⁺], 264 (100), 248 (11), 220 (9), 192 (1), 118 (8).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 374 (4.21), 306 (4.58).

Elementaranalyse: ber. für C₁₉H₁₉N₃O₂ (%): C 71.01, H 5.96, N 13.07; gef.: C 70.92, H 5.99, N 13.13.

4.1.1.5 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-acetophenon (14)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 4-Aminoacetophenon (203 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 4 h zum Sieden erhitzt. Die Reinigung des Niederschlags erfolgt durch Umkristallisation aus Essigester/Cyclohexan (5:1) mit Aktivkohle und ergibt 194 mg (73 %) **14** als blassgelbe Kristalle mit Schmp. 287 °C.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 10.71 (br. s, 1 H, 1 H, NH), 8.24 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.16-8.19 (m_c, 2 H, arom.), 7.98-8.01 (m_c, 2 H, arom.), 7.89-7.92 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.80-7.83 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 7.70-7.73 (m_c, 1 H, H-6, Hetaryl), 7.53-7.56 (m_c, 1 H, H-7, Hetaryl), 2.57 (s, 1 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 196.17 (C=O); 149.18, 144.86, 140.57, 137.02 (C_{quart.}); 140.13, 130.24, 130.18, 129.55, 128.39, 126.58, 125.69, 117.55 (C-H); 26.30 (CH₃).

MS (EI): m/z (%): 263 (100) [M⁺], 248 (89), 220 (41), 192 (7), 129 (16), 118 (7), 102 (13), 92 (13), 77 (5), 65 (9).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 375 (4.21), 314 (4.45).

Elementaranalyse: ber. für C₁₆H₁₃N₃O (%): C 72.99, H 4.98, N 15.96; gef.: C 73.24, H 4.77, N 15.62.

4.1.1.6 2-[(4-*Isopropylphenyl*)-amino]-chinoxalin (**15**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Bromchinoxalin (**7**) (208 mg, 1.00 mmol) und 4-*Isopropylanilin* (201 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 4 h zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird durch Umkristallisation aus Ethanol/Cyclohexan (1:1) mit Aktivkohle gereinigt und **15** als gelber Feststoff (160 mg; 61 %) mit Schmp. 238 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 10.18 (br. s, 1 H, 1 H, NH), 8.61 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 7.83-7.89 (m_c, 3 H), 7.61-7.72 (m_c, 2 H), 7.43-7.48 (m_c, 1 H), 7.24-7.27 (m_c, 2 H), 2.87 (sept., 1 H, CH), 1.25 (d, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 148.62, 141.45, 140.72, 131.97, 130.33 (C_{quart.}); 135.67, 130.03, 128.86, 128.64, 127.99, 126.12 (C-H).

MS (EI): *m/z* (%): 263 (69) [M⁺], 248 (100), 233 (9), 220 (13), 102 (17), 91 (10), 77 (10).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{max} (lg ϵ) = 382 (3.93), 287 (4.35).

Elementaranalyse: ber. für C₁₇H₁₇N₃ (%): C 77.54, H 6.51, N 15.96; gef.: C 77.28, H 6.76, N 15.77.

4.1.1.7 2-[(4-Methoxyphenyl)-amino]-chinoxalin (16)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Bromchinoxalin (**7**) (208 mg, 1.00 mmol) und 4-Methoxyanilin (178 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 5 h zum Sieden erhitzt. Der Feststoff wird aus Ethanol mit Aktivkohle umkristallisiert. Die Reinigung liefert 141 mg (56 %) **16** in Form eines gelben Feststoffs mit Schmp. 216 °C (Lit. ^[55]: 217 °C).

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 10.08 (br. s, 1 H, 1 H, NH), 8.56 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 7.88 (m_c, 2 H, H-2', H-6', arom.), 7.84 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 7.68 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.63 (m_c, 1 H, H-7, Hetaryl), 7.44 (m_c, 1 H, H-6, Hetaryl), 6.99 (m_c, 2 H, H-3', H-5', arom.), 3.77 (s, 3 H, OCH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 154.71, 149.42, 140.75, 136.47, 133.09 (C_{quart.}); 140.15, 129.99, 128.36, 125.66, 124.52, 120.45, 114.03 (C-H); 55.15 (OCH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 253 (2) [M⁺+2], 252 (21) [M⁺+1], 251 (100) [M⁺], 236 (87), 208 (19), 129 (44), 118 (8), 102 (39), 90 (12), 76 (15), 63 (14).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{max} (lg ϵ) = 386 (3.89), 291 (4.32).

Elementaranalyse: ber. für C₁₅H₁₃N₃O (%): C 71.70, H 5.21, N 16.72; gef.: C 72.01, H 5.41, N 16.49.

4.1.1.8 2-[(4-Dimethylaminophenyl)-amino]-chinoxalin (17)

Gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift werden 2-Bromchinoxalin (**7**) (208 mg, 1.00 mmol) und 4-N,N-Dimethylaminoanilin (204 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 3 h zum Sieden erhitzt. Der Feststoff wird aus Essigester/ Cyclohexan (1:1) mit Aktivkohle umkristallisiert. Es werden 169 mg (64 %) (**17**) als gelber Feststoff mit Schmp. 215 °C erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 10.48 (br. s, 1 H, NH), 8.66 (s, 1 H, H-3), 8.13-8.16 (m_c , 1 H, H-5, H-8, Hetaryl), 7.87-7.89 (m_c , 1 H, H-7, Hetaryl), 7.65-7.78 (m_c , 4 H), 7.48-7.52 (m_c , 1 H, H-6), 3.13 (s, 6 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 148.91, 144.28, 140.55, 132.45, 131.83 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 137.67, 136.98, 130.56, 129.83, 128.64, 126.21, 125.87, 121.36 (C-H).

MS (EI): m/z (%): 264 (100) [M^+], 263 (21), 249 (20), 220 (6), 145 (3), 135 (7), 102 (5).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 380 (3.86), 281 (4.32).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4$ (%): C 72.70, H 6.10, N 21.20; gef.: C 72.98, H 5.86, N 21.47.

4.1.1.9 1,4-Bis-(chinoxalin-2-ylamino)-benzol (18)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Bromchinoxalin (7) (416 mg, 2.00 mmol) und *p*-Phenylendiamin (162 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (7.0 ml) gelöst und 6 h zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird durch Umkristallisation aus Ethanol/Essigester (1:1) mit Aktivkohle aufgearbeitet und ergibt 231 mg (69 %) **18** als gelben Feststoff mit Schmp. 172 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 9.95 (br. s, 2 H, NH), 8.55 (s, 2 H, H-3, Hetaryl), 7.98-8.00 (m_c , 4 H), 7.83-7.86 (m_c , 2 H), 7.74-7.77 (m_c , 2 H), 7.62-7.67 (m_c , 2 H), 7.42-7.48 (m_c , 2 H).

MS (EI): m/z (%): 365 (36) [M^++1], 364 (100) [M^+], 363 (79), 245 (19), 235 (26), 219 (18), 208 (5), 129 (31), 102 (34), 91 (30), 77 (22).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 409 (3.95), 309 (4.21).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_6$ (%): C 72.51, H 4.43, N 23.06; gef.: C 72.44, H 4.04, N 22.77.

4.1.1.10 2-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure-(3-phenyl)-allyl-ester (19)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 2-Aminobenzoesäure-(3-phenyl)-allyl-ester (380 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 2 h zum Sieden erhitzt. Nach Abtrennen des Niederschlags und Umkristallisation aus Essigester/Cyclohexan (8:1) mit Aktivkohle werden 291 mg (76 %) des Esters **19** in Form blassgelber Kristalle mit Schmp. 241 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 11.21 (br. s, 1 H, NH), 9.20 (m_c, 1 H, Hetaryl), 8.43 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.08-8.13 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.87-7.89 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.78-7.81 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.56-7.61 (m_c, 2 H, H-6“, H-2“, arom.), 7.44 (m_c, 1 H, H-6’, arom.), 7.35-7.38 (m_c, 2 H, H-4’, H-3’, arom.), 7.20-7.27 (m_c, 3 H, H-3“, H-4“, H-5“, arom.), 7.00 (m_c, 1 H, H-5’, arom.), 6.71 (d, 1 H, ³*J* = 15.94 Hz), 6.35 (m_c, 1H, ³*J* = 15.86 Hz), 4.96 (m_c, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 168.32 (C=O); 148.82, 137.85, 136.13 (C_{quart.}); 140.55, 134.90, 131.44, 130.45, 128.92, 128.79, 128.38, 127.17, 126.82, 126.20, 122.75, 121.23, 119.50 (C-H); 66.02 (CH₂).

MS (EI): *m/z* (%): 381 (26) [M⁺], 336 (1), 245 (5), 220 (9), 117 (100), 91 (13), 65 (3).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{max} (lg ϵ) = 386 (4.09), 272 (4.44).

Elementaranalyse: ber. für C₂₄H₁₉N₃O₂ (%): C 75.57, H 5.02, N 11.02; gef.: C 75.89, H 5.22, N 11.17.

4.1.1.11 2-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzophenon (20)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 2-Aminobenzophenon (298 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 5 h zum Sieden erhitzt. Der Feststoff wird aus Essigester mit Aktivkohle

umkristallisiert. **20** wird in Form blassgelber Kristalle (199 mg; 61 %) mit Schmp. 158 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 10.16 (br. s, 1 H, NH), 8.40 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 7.88 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 7.76 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.73 (m_c, 1 H, H-6, Hetaryl), 7.58-7.70 (m_c, 1 H, H-7, Hetaryl), 7.36-7.50 (m_c, 5 H, arom.), 7.27 (m_c, 2 H, arom.), 7.06 (m_c, 2 H, arom.).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 157.62 (C=O); 148.98, 132.53, 130.40, 122.90, 122.63 (C_{quart.}); 139.86, 137.76, 137.13, 132.04, 129.76, 128.30, 128.10, 125.40, 124.92 (C-H).

MS (EI): *m/z* (%): 327 (1) [M⁺+2], 326 (10) [M⁺+1], 325 (41) [M⁺], 296 (32), 248 (10), 220 (100), 196 (5), 152 (5), 118 (5), 105 (12), 92 (10), 77 (34), 65 (5).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 395 (4.14), 278 (4.39).

Elementaranalyse: ber. für C₂₁H₁₅N₃O (%): C 77.52, H 4.65, N 12.91; gef.: C 77.89, H 4.40, N 12.67.

4.1.1.12 2-(Chinoxalin-2-ylamino)-4,5-difluorbenzoesäure (**21**)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Bromchinoxalin (**7**) (208 mg, 1.00 mmol) und 2-Amino-4,5-difluorbenzoesäure (258 mg, 1.50 mmol) in DMF (5.0 ml) gelöst und 3 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser (5.0 g) gegeben, der Niederschlag abgetrennt und nach Umkristallisation aus Ethanol mit Aktivkohle werden 232 mg (77 %) der Säure **21** in Form eines blassgelben Feststoffs mit Schmp. 241 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 11.41 (br. s, 1 H, NH), 9.31 (q, 1 H, H-6', arom., ³*J*(H, F) = 7.69 Hz), 8.63 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 7.98-8.01 (m_c, 1 H, H-3', arom.), 7.91-

7.95 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.84-7.87 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 7.70-7.74 (m_c, 1 H, H-6, Hetaryl), 7.57-7.60 (m_c, 1 H, H-7, Hetaryl).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 168.11 (C=O); 152.45, 147.26, 140.70, 135.68 (C_{quart.}); 136.54, 133.19, 130.35, 129.76, 127.30, 126.51 (C-H).

MS (EI): *m/z* (%): 374 (2) [M⁺], 328 (13), 283 (9), 255 (14), 218 (66), 186 (25), 168 (67), 146 (100), 128 (11), 118 (47), 101 (7), 90 (56), 75 (5), 63 (8).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 382 (4.19), 278 (4.37).

Elementaranalyse: ber. für C₁₅H₉F₂N₃O₂ (%): C 59.81, H 3.01, N 12.61; gef.: C 59.55, H 3.21 N 12.86.

4.1.1.13 2-[(2,4,6-Trifluorphenyl)-amino]-chinoxalin (22)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Bromchinoxalin (7) (208 mg, 1.00 mmol) und 2,4,6-Trifluoranilin (147 mg, 1.00 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 8 h zum Sieden erhitzt. Die Umkristallisation des Feststoffs aus Essigester mit Aktivkohle liefert 173 mg (63 %) **22** in Form eines blassgelben Feststoffs mit Schmp. 231 °C.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 9.62 (br. s, 1 H, NH), 8.65 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 7.88-7.90 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.58-7.61 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 7.50-7.55 (m_c, 1 H, arom.), 7.45-7.47 (m_c, 1 H, arom.), 7.36-7.39 (m_c, 2 H, H-6, H-7, Hetaryl).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 155.63, 149.45, 148.73, 134,36 (C_{quart.}); 138.77, 137.14, 130.67, 129.40, 128.04, 122.82, 118.74 (C-H).

MS (EI): *m/z* (%): 275 (36) [M⁺], 256 (100), 237 (2), 137 (5), 118 (12), 102 (9), 91 (8), 76 (7).

IR (KBr): Anhang A2; IR-Spektrum Nr. 14.

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 353 (3.78), 258 (4.23).

Elementaranalyse: ber. für C₁₄H₈F₃N₃ (%): C 61.10, H 2.93, N 15.27; gef.: C 60.86, H 3.08, N 15.02.

Wird anstelle von 1-Propanol DMF (5.0 ml) als Lösungsmittel eingesetzt, so wird ausschließlich Bis-[N,N-(chinoxalin-2-yl)]-2,4,6-trifluoranilin (**31**) in einer Ausbeute von 92 mg (23 %) als gelber Feststoff mit Schmp. 221 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 10.32 (s, 2 H, , Hetaryl), 8.13-8.20 (m, 1 H), 8.07-8.13 (m, 1 H), 8.00-8.13 (s, 1 H), 7.76-7.83 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 6.75-6.85 (m, 2 H).

MS (EI): *m/z* (%): 405 (2) [$M^+ + 2$], 404 (16) [$M^+ + 1$], 403 (64) [M^+], 384 (100), 357 (5), 281 (6), 256 (6), 202 (12), 144 (27), 129 (12), 102 (17), 90 (13), 77 (11), 57 (6).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 289 (4.59).

Elementaranalyse: ber. für C₂₂H₁₂F₃N₅ (%): C 65.51, H 3.00, N 17.36; gef.: C 65.13, H 3.26, N 17.48.

4.1.1.14 Bis-[N,N-(chinoxalin-2-yl)]-2,4,6-trifluoranilin (**31**)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Bromchinoxalin (**7**) (208 mg, 1.00 mmol) und 2,4,6-Trifluoranilin (220 mg, 1.50 mmol) in DMF (5.0 ml) gelöst und 8 h auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch auf Eiswasser (5.0 g) gegeben, der Niederschlag abgetrennt und säulenchromatographisch an Kieselgel Essigester/Cyclohexan (1:1) aufgetrennt. Es werden 19 mg (7 %) **22** und 52 mg (13 %) **31** erhalten.

4.1.1.15 2-(Chinoxalin-2-ylamino)-4,5-dimethoxybenzoesäure (**23**)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 2-Amino-4,5-dimethoxybenzoesäure (297 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 5 h zum Sieden erhitzt. Der Feststoff wird durch

Umkristallisation aus Essigester/Cyclohexan (1:1) mit Aktivkohle gereinigt. Es werden 209 mg (64 %) **23** werden in Form gelber Kristalle mit Schmp. 248 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 11.41 (br. s, 1 H, NH), 9.06 (s, 1 H, H-3', arom.), , 8.52 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 7.88 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.76 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 7.67 (m_c, 1 H, H-7, Hetaryl), 7.51 (m_c, 1 H, H-6, Hetaryl), 7.46 (m_c, 1 H, H-6', arom.), 3.95 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (s, 3 H, OCH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 169.62 (C=O); 153.31, 148.41, 142.38, 141.13, 137.04 (C_{quart.}); 139.83, 138.53, 130.08, 128.34, 126.76, 125.55, 112.98, 106.28, 102.66 (C-H); 55.51 (OCH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 327 (2) [M⁺+2], 326 (19) [M⁺+1], 325 (100) [M⁺], 307 (30), 292 (25), 280 (83), 266 (45), 236 (13), 221 (5), 206 (10), 193 (27), 179 (3), 145 (3), 129 (50), 102 (36), 90 (7), 76 (8), 64 (4).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 388 (4.17), 269 (4.41).

Elementaranalyse: ber. für C₁₇H₁₅N₃O₄ (%): C 62.76, H 4.65, N 12.92; gef.: C 62.51, H 4.32, N 12.64.

4.1.1.16 2-[(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-amino]-chinoxalin (**24**)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyanilin (273 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 8 h zum Sieden erhitzt. Die Umkristallisation des Niederschlags aus Essigester mit Aktivkohle ergibt **24** in einer Ausbeute von 187 mg (60 %) als hellgelbe Kristalle mit Schmp. 216 °C.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 10.00 (br. s, 1 H, NH), 8.55 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 7.86 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.74 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 7.65 (m_c, 1 H, H-7, Hetaryl),

7.47 (m_c, 1 H, H-6, Hetaryl), 7.44 (s, 2 H, H-2', H-6', arom.), 3.84 (s, 6 H, 3'-OCH₃, 5'-OCH₃), 3.62 (s, 3 H, 4'-OCH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 152.72, 149.58, 140.52, 140.46, 136.69, 129.95 (C_{quart.}); 136.37, 132.42, 128.33, 126.50, 124.83, 96.28 (C-H); 60.09 (4'-OCH₃); 55.59 (3'-OCH₃, 5'-OCH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 312 (19) [M⁺ +1], 311 (85) [M⁺], 296 (100), 268 (6), 254 (4), 238 (8), 210 (18), 182 (8), 168 (7), 140 (11), 129 (45), 102 (19), 93 (6), 76 (5).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 386 (3.56), 276 (4.33).

Elementaranalyse: ber. für C₁₇H₁₇N₃O₃ (%): C 65.58, H 5.50, N 13.50; gef.: C 65.34, H 5.27, N 13.69.

4.1.1.17 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-3-hydroxybenzoesäure (25)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 4-Amino-3-hydroxybenzoesäure (422 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 4 h zum Sieden erhitzt. Der Feststoff wird durch Umkristallisation aus Essigester mit Aktivkohle gereinigt. **25** wird in Form blassgelber Kristalle (236 mg; 84 %) mit Schmp. 251 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.56 (br. s, 1 H, NH), 9.33 (br. s, 1 H, OH), 9.01 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.83-8.86 (m_c, 1 H, H-3', arom.), 7.87-7.90 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.77-7.79 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 7.65-7.68 (m_c, 1 H, H-6, Hetaryl), 7.48-7.53 (m_c, 3 H).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 167.11 (C=O); 149.30, 146.12, 140.67, 136.97, 132.47 (C_{quart.}); 141.39, 129.92, 128.50, 128.38, 125.37, 124.03, 114.85 (C-H).

MS (EI): *m/z* (%): 281 (68) [M⁺], 264 (100), 235 (7), 180 (8), 153 (7), 118 (46).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 383 (4.20), 291 (4.32).

Elementaranalyse: ber. für C₁₅H₁₁N₃O₃ (%): C 64.05, H 3.94, N 14.94; gef.: C 64.31, H 3.99, N 15.13.

4.1.1.18 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-3-hydroxybenzoesäure-(2-ethyl-1-butyl)-ester (26)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 4-Aminobenzoesäure-3-hydroxy-benzoesäure-(2-ethyl-1-butyl)-ester (**42**) (246 mg, 1.50 mmol) in 2-Ethylbutanol (5.0 ml) gelöst und 4 h auf 120 °C erhitzt. Der Feststoff wird aus Essigester/Cyclohexan (8:1) mit Aktivkohle umkristallisiert. 284 mg (78 %) (**26**) werden als gelber Feststoff mit Schmp. 198 °C isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.60 (br. s, 1 H, NH), 9.37 (br. s, 1 H, OH), 8.97 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.88-8.91 (m_c, 1 H, H-3', arom.), 7.88-7.91 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.78-7.80 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 7.69 (m_c, 1 H, H-6, Hetaryl), 7.52-7.54 (m_c, 3 H), 4.18 (d, 2 H, CH₂), 1.62 (m_c, 1 H, CH), 1.38-1.48 (m_c, 4 H, CH₂), 0.90-0.96 (m_c, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 165.53 (C=O); 149.27, 146.18, 141.39, 137.01, 132.89, 122.99 (C_{quart.}); 140.06, 130.02, 128.38, 126.54, 125.45, 120.94, 114.45 (C-H); 65.76 (CH₂); 40.21 (CH); 22.94 (CH₂CH₃); 10.93 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 365 (31) [M⁺], 348 (17), 264 (86), 208 (8), 118 (6), 91 (8), 80 (11), 69 (7), 55 (23), 43 (100), 28 (97).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 383 (4.20), 291 (4.32).

Elementaranalyse: ber. für C₂₁H₂₃N₃O₃ (%): C 69.02, H 6.34, N 11.50; gef.: C 69.27, H 6.08, N 11.22.

4.1.1.19 2-[(2,4-Dichlorphenyl)-amino]-chinoxalin (27)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 2,4-Dichloranilin (243 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 4 h zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird durch Umkristallisation aus

Essigester mit Aktivkohle gereinigt. Es werden 200 mg (69 %) **27** als gelber Feststoff mit Schmp. 209 °C (Lit. ^[157]: 169 °C) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 9.50 (br. s, 1 H, NH), 8.85 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.37 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.90 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 7.71 (m_c, 1 H), 7.66-7.69 (m_c, 2 H), 7.47-7.56 (m_c, 2 H).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 149.38, 140.35, 139.89, 137.24, 128.96, 127.59 (C_{quart.}); 135.31, 130.12, 128.43, 126.27, 125.96, 125.50, 124.86 (C-H).

MS (EI): *m/z* (%): 291 (11) [M⁺+2], 289 (18) [M⁺], 254 (100), 219 (12), 164 (1), 127 (8), 118 (8), 102 (11), 90 (9), 75 (8), 63 (6).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 365 (4.03), 281 (4.34).

Elementaranalyse: ber. für C₁₄H₉Cl₂N₃ (%): C 57.95, H 3.13, N 14.48; gef.: C 57.68, H 3.28, N 14.43.

4.1.1.20 2-[(Bis-(3,5-trifluormethylphenyl)-amino]-chinoxalin (**28**)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 3,5-Bis-(trifluormethyl)-anilin (342 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 3 h zum Sieden erhitzt. Der ausgefallene Niederschlag wird durch Umkristallisation aus Essigester/Cyclohexan (1:1) mit Aktivkohle gereinigt und liefert 210 mg (59 %) **28** als gelbe Kristalle mit Schmp. 238 °C.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 11.15 (br. s, 1 H, NH), 8.74 (s, 2 H, H-2', H-6', arom.), 8.73 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 7.90 (d, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.71 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 7.70 (m_c, 1 H, H-7, Hetaryl), 7.62 (s, 1 H, H-4', arom.), 7.49-7.53 (m_c, 1 H, H-6, Hetaryl).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 149.00, 142.30, 139.67, 137.18 (C_{quart.}); 130.60, 130.31, 128.48, 126.48, 125.89, 121.34, 117.73, 113.86 (C-H).

MS (EI): m/z (%): 359 (4) [$M^+ + 2$], 358 (37) [$M^+ + 1$], 357 (100) [M^+], 336 (31), 288 (44), 268 (6), 213 (10), 182 (5), 163 (13), 144 (8), 129 (19), 118 (71), 102 (24), 91 (22), 76 (13).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 359 (3.84), 249 (4.44).

Elementaranalyse: ber. für $C_{16}H_9F_6N_3$ (%): C 53.79, H 2.54, N 11.76; gef.: C 53.51, H 2.33, N 11.54.

4.1.1.21 5-(Chinoxalin-2-ylamino)-isophthalsäure (29)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 5-Aminoisophthalsäure (271 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 2 h zum Sieden erhitzt. Die Umkristallisation des Feststoffs aus Essigester/Cyclohexan (8:1) mit Aktivkohle ergibt 219 mg (71 %) **29** in Form eines hellgelben Feststoffs mit Schmp. 226 °C.

1H -NMR (300 MHz, d_6 DMSO): δ = 10.36 (br. s, 1 H, NH), 8.85-8.87 (m_c , 2 H), 8.60 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.16-8.18 (m_c , 1 H), 7.68-7.73 (m_c , 1 H), 7.50-7.58 (m_c , 2 H), 7.43-7.44 (m_c , 1 H).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, d_6 DMSO): δ = 166.99, 166.90 (C=O); 149.29, 140.97, 140.87, 137.06 ($C_{\text{quart.}}$); 140.10, 131.73, 130.20, 128.49, 126.36, 125.41, 122.86 (C-H).

MS (EI): m/z (%): 309 (100) [M^+], 264 (48), 220 (23), 188 (37), 165 (41), 146 (19), 118 (49), 102 (31), 91 (16), 77 (11).

IR (KBr): Anhang A2; IR-Spektrum Nr. 21.

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 375 (3.99), 287 (4.43).

Elementaranalyse: ber. für $C_{16}H_{11}N_3O_4$ (%): C 62.14, H 3.58, N 13.59; gef.: C 62.36, H 3.72, N 13.22.

4.1.1.22 5-(Chinoxalin-2-ylamino)-isophthalsäure-dimethylester (30)

Es werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 5-Aminoisophthalsäure-dimethylester (312 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 3 h zum Sieden erhitzt. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus Essigester/Cyclohexan (1:1) mit Aktivkohle gereinigt und 248 mg (74 %) **30** als farbloser Feststoff mit Schmp. 237 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 10.42 (br. s, 1 H, NH), 8.89 (s, 2H), 8.56 (s, 1H, H-3, Hetaryl), 8.11 (m_c, 1H), 7.89-7.91 (m_c, 1H), 7.69-7.73 (m_c, 2H), 7.51-7.57 (m_c, 1H), 3.93 (s, 6H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 165.41 (C=O); 149.12, 141.27, 140.28, 137.04 (C_{quart.}); 139.96, 130.58, 130.24, 128.50, 126.44, 125.56, 122.71 (C-H); 52.46 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 337 (13) [M⁺], 290 (18), 264 (21), 181 (85), 164 (26), 118 (98), 102 (54), 90 (48), 76 (47), 63 (69), 45 (75).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 368 (4.04), 288 (4.42).

Elementaranalyse: ber. für C₁₈H₁₅N₃O₄ (%): C 64.09, H 4.48, N 12.46; gef.: C 64.37, H 4.58, N 12.19.

4.1.1.23 4-(3-Phenyl-chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure (54)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlor-3-phenylchinoxalin (**52**) (240 mg, 1.00 mmol) und 4-Aminobenzoesäure (204 mg, 1.50 mmol) in Dioxan (5.0 ml) gelöst und 8 h zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird anschließend auf Eiswasser (5.0 g) gegeben, der Feststoff abgetrennt und aus Essigester mit Aktivkohle umkristallisiert. **54** wird als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 167 mg (49 %) mit Schmp. 224 °C erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 9.08 (br. s, 1 H, NH), 7.80-7.94 (m_c , 4 H), 7.51-7.61 (m_c , 5 H), 7.43 (br. s, 1 H, OH), 7.23 (m_c , 4 H).

MS (EI): m/z (%): 342 (16) [$M^{+}+2$], 341 (75) [$M^{+}+1$], 340 (100) [M^{+}], 296 (18), 220 (11), 194 (17), 166 (5), 137 (13), 102 (17), 90 (23), 77 (21).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 377 (4.14), 304 (4.59).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ (%): C 73.89, H 4.43, N 12.31; gef.: C 74.13, H 4.21, N 12.03.

4.1.1.24 4-(3-Phenyl-chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure-isopropylester (**55**)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlor-3-phenylchinoxalin (**52**) (240 mg, 1.00 mmol) und 4-Aminobenzoesäure-isopropylester (**40**) (268 mg, 1.50 mmol) in *i*-Propanol (6.0 ml) gelöst und 4 h zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird durch Umkristallisation aus Essigester/Cyclohexan (4:1) mit Aktivkohle gereinigt. 260 mg (68 %) **55** werden als gelber Feststoff mit Schmp. 213 °C erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 8.96 (br. s, 1 H, NH), 7.96-7.98 (m_c , 2 H), 7.90-7.93 (m_c , 2 H), 7.83-7.88 (m_c , 3 H), 7.80-7.81 (m_c , 1 H), 7.72-7.73 (m_c , 1 H), 7.58-7.62 (m_c , 4 H), 5.13 (sep., 1 H, CH), 1.30 (d, 6 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 164.93 (C=O); 147.53, 146.92, 144.68, 139.43, 137.61, 136.52, 123.15 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 130.08, 129.76, 128.81, 128.77, 128.38, 126.30, 119.17 (C-H); 67.49 (CH); 21.69 (CH_3).

MS (EI): m/z (%): 383 (100) [M^{+}], 382 (53), 340 (98), 324 (16), 296 (14), 205 (10), 194 (14), 161 (6), 102 (11), 90 (8), 77 (12), 43 (9).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 382 (4.12), 305 (4.51).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ (%): C 75.18, H 5.52, N 10.96; gef.: C 75.39, H 5.36, N 10.70.

4.1.1.25 2-(3-Phenyl-chinoxalin-2-ylamino)-4,5-dimethoxybenzoesäure (56)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlor-3-phenylchinoxalin (**52**) (240 mg, 1.00 mmol) und 2-Amino-4,5-dimethoxybenzoesäure (297 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (6.0 ml) gelöst und 4 h zum Sieden erhitzt. Die Umkristallisation aus Essigester mit Aktivkohle liefert 212 mg (53 %) **56** als gelbe Kristalle mit Schmp. 126 °C.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 8.31 (br. s, 1 H, NH), 7.83-7.90 (m_c, 2 H), 7.66 (m_c, 1 H), 7.55-7.66 (m_c, 5 H), 7.47 (m_c, 1 H), 7.38 (m_c, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.76 (s, 3 H, OCH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 168.33 (C=O); 147.66, 147.20, 144.09, 136.65, 133.36 (C_{quart.}); 140.01, 136.98, 129.77, 129.52, 128.72, 128.27, 125.91, 125.04, 112.93, 111.9, 106.3 (C-H); 55.77, 55.37 (OCH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 401 (35) [M⁺], 359 (39), 357 (100), 342 (61), 270 (6), 205.(25), 179 (10), 102 (10), 77 (17).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{max} (lg ϵ) = 393 (3.97), 286 (4.41).

Elementaranalyse: ber. für C₂₃H₁₉N₃O₄ (%): C 68.82, H 4.77, N 10.47; gef.: C 68.53, H 4.99, N 10.81.

4.1.1.26 (3,4,5-Trimethoxyphenyl)-(3-phenyl-chinoxalin-2-yl)-amin (57)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlor-3-phenylchinoxalin (**52**) (240 mg, 1.00 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyanilin (273 mg, 1.50 mmol) in DMF (5.0 ml) gelöst und 9 h auf 120 °C erhitzt. Die Lösung wird auf Eiswasser gegeben und der Feststoff abgetrennt. Die Reinigung durch Umkristallisation aus Essigester mit Aktivkohle erbringt 139 mg (36 %) **57** als gelbe Kristalle mit Schmp. 189 °C.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 8.41 (br. s, 1 H, NH), 7.89 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.82-7.87 (m_c, 2 H, H-3'', H-5'', arom.), 7.76 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 7.67 (m_c, 1 H, H-7, Hetaryl), 7.57-7.63 (m_c, 3 H, H-2'', H-4'', H-6'', arom.), 7.50 (m_c, 1 H, H-6, Hetaryl), 7.32-7.36 (m_c, 2 H, H-2', H-6', arom.), 3.81 (s, 6 H, 3'-OCH₃, 5'-OCH₃), 3.66 (s, 3 H, 4'-OCH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 155.36, 147.46, 147.26, 139.73, 135.94, 129.57 (C_{quart.}); 137.07, 136.58, 132.79, 129.88, 128.76, 126.12, 125.41, 98.36 (C-H); 60.06 (4'-OCH₃); 55.64 (3'-OCH₃, 5'-OCH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 388 (60) [M⁺], 372 (100), 286 (6), 258 (2), 205 (46), 178 (8), 102 (13), 77 (21).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 390 (3.83), 288 (4.26).

Elementaranalyse: ber. für C₂₃H₂₁N₃O₃ (%): C 71.30, H 5.46, N 10.85; gef.: C 71.09, H 5.18, N 10.63.

4.1.1.27 4-[(3-Ethoxycarbonyl)-chinoxalin-2-ylamino]-benzoesäure (**58**)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 3-Chlor-chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester (**53**)^[52a] (236 mg, 1.00 mmol) und 4-Aminobenzoesäure (204 mg, 1.50 mmol) in Ethanol (5.0 ml) gelöst und 2 h zum Sieden erhitzt. Der Feststoff wird aus Ethanol/Essigester (3:1) mit Aktivkohle umkristallisiert. **58** wird als zitronengelber Feststoff in einer Ausbeute von 263 mg (78 %) mit Schmp. 196 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 12.72 (br. s, 1 H, OH), 10.40 (br. s, 1 H, NH), 7.91-8.25 (m_c, 4 H, Hetaryl), 7.81-7.85 (m_c, 2 H, arom.), 7.57-7.66 (m_c, 2 H, arom.), 4.49 (q, 2 H, CH₂), 1.43 (t, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 166.91, 165.43 (C=O); 147.66, 143.21, 141.32, 131.26 (C_{quart.}); 140.78, 135.89, 133.76, 130.24, 129.48, 126.81, 126.32, 118.71 (C-H); 62.42 (CH₂); 13.92 (CH₃).

MS (EI): m/z (%): 338 (19) [$M^+ + 1$], 337 (100) [M^+], 336 (55) 292 (5) 264 (17) 246 (6) 219 (76), 90 (15).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 416 (3.66), 311 (4.63).

Elementaranalyse: ber. für $C_{18}H_{15}N_3O_4$ (%): C 64.09, H 4.48, N 12.46; gef.: C 64.38, H 4.18, N 12.31.

4.1.1.28 4-[(3-Ethoxycarbonyl)-chinoxalin-2-ylamino]-acetophenon (**59**)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 3-Chlor-chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester (**53**) (236 mg, 1.00 mmol) und 4-Aminoacetophenon (204 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 2 h zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird aus Essigester mit Aktivkohle umkristallisiert und es werden 298 mg (89 %) **59** mit Schmp. 167 °C erhalten.

1H -NMR (300 MHz, d_6 DMSO): δ = 10.41 (br. s, 1 H, NH), 7.99-8.11 (m_c , 4 H, Hetaryl), 7.82-7.87 (m_c , 2 H, arom.), 7.53-7.59 (m_c , 2 H, arom.), 4.44 (q, 2 H, CH_2), 2.56 (s, 3 H, $COCH_3$), 1.46 (t, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, d_6 DMSO): δ = 196.51, 166.12 ($C=O$); 148.06, 144.02, 140.93, 131.57, 131.43, 130.64 ($C_{\text{quart.}}$); 141.82, 134.76, 132.23, 130.43, 129.54, 126.88, 126.11, 123.47, 117.98 ($C-H$), 62.42 (CH_2); 27.68 ($COCH_3$), 13.92 (CH_3).

MS (EI): m/z (%): 335 (38) [M^+], 320 (6), 252 (55), 246 (12), 237 (100), 219 (29), 194 (2), 135 (19), 120 (29), 92 (20), 77 (5).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 413 (3.70), 329 (4.61).

Elementaranalyse: ber. für $C_{19}H_{17}N_3O_3$ (%): C 68.05, H 5.11, N 12.53; gef.: C 68.42, H 4.82, N 12.34.

4.1.1.29 2-[(3-Ethoxycarbonyl)-chinoxalin-2-ylamino]-4,5-dimethoxybenzoesäure (60)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 3-Chlor-chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester (**53**) (236 mg, 1.00 mmol) und 2-Amino-4,5-dimethoxybenzoesäure (297 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 3 h zum Sieden erhitzt. Der Feststoff wird aus Essigester/ Cyclohexan (1:1) mit Aktivkohle umkristallisiert. Die Säure **60** wird in 301 mg (76 %) Ausbeute als gelber Feststoff mit Schmp. 163 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 10.01 (br. s, 1 H, NH), 7.95-8.01 (m_c, 1 H, H-3', arom.), 7.71-7.83 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.63-7.66 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.49-7.56 (m_c, 1 H, Hetaryl), 6.97-6.99 (d, 1 H, H-6', arom.), 4.52 (q, 2 H, CH₂), 3.91 (s, 3 H, OCH₃), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 1.41 (t, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 163.82 (C=O); 148.57, 148.41, 144.73, 142.61, 137.43 (C_{quart.}); 132.87, 132.55, 129.47, 126.08, 125.87, 112.07, 111.36 (C-H); 62.23 (CH₂); 55.69 (OCH₃); 55.37 (OCH₃); 13.98 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 397 (7) [M⁺], 353 (43), 338 (9), 292 (3), 264 (18), 236 (8), 197 (100), 182 (96), 164 (76), 136 (44), 108 (17), 94 (16), 76 (8).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 429 (3.48), 295 (4.36).

Elementaranalyse: ber. für C₂₀H₁₉N₃O₆ (%): C 60.45, H 4.82, N 10.57; gef.: C 60.73, H 4.58, N 10.22.

4.1.1.30 3-[N-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-amino]-chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester (61)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 3-Chlor-chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester (**53**) (236 mg, 1.00 mmol) und 3,4,5-Trimethoxyanilin (273 mg, 1.50 mmol) in DMF (5.0 ml) gelöst und 6 h auf 120 ° C erhitzt. Der Feststoff wird aus

Essigester/Cyclohexan (10:1) mit Aktivkohle umkristallisiert. Die Ausbeute an **61** beträgt 275 mg (72 %) in Form eines hellroten Feststoffs mit Schmp. 172 °C.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 10.16 (br. s, 1 H, NH), 7.98-8.03 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.80-7.84 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.48-7.54 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.32 (d, 2 H, arom.), 4.42 (q, 2 H, CH₂), 3.89 (s, 6 H, OCH₃), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 1.39 (t, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 164.12 (C=O); 152.57, 149.26, 145.69, 142.93, 134.45, 130.84, 130.61 (C_{quart.}); 140.32, 133.59, 130.30, 130.13, 128.84, 127.38, 126.23, 126.12, 120.75, 114.56 (C-H); 61.87 (CH₂); 56.36 (OCH₃); 55.20 (OCH₃); 13.56 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 383 (100) [M⁺], 368 (66), 266 (7), 251 (24), 236 (8), 209 (6), 169 (6), 102 (9), 69 (8).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{max} (lg ϵ) = 426 (3.50), 296 (4.37).

Elementaranalyse: ber. für C₂₀H₂₁N₃O₅ (%): C 62.65, H 5.52, N 10.96; gef.: C 62.92, H 5.60, N 11.34.

4.1.1.31 2-[(3-Ethoxycarbonyl)-chinoxalin-2-ylamino]-4,5-difluorbenzoesäure (**62**)

Abweichend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 3-Chlor-chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester (**53**) (236 mg, 1.00 mmol) und 2-Amino-4,5-difluorbenzoesäure (258 mg, 1.50 mmol) in Ethanol (5.0 ml) gelöst und 3 h zum Sieden erhitzt. Der Feststoff wird durch Umkristallisation aus Essigester/Cyclohexan (5:1) mit Aktivkohle gereinigt. Es werden 292 mg (78 %) **62** als blassgelber Feststoff mit Schmp. 184 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 12.11 (br. s, 1 H, NH), 9.15 (q, 1 H, H-6', arom., ³*J*(H, F) = 7.70 Hz), 7.97-8.05 (m_c, 1 H, H-3', arom.; 1 H, Hetaryl), 7.82-7.87 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.58-7.69 (m_c, 2 H, Hetaryl), 4.50 (q, 2 H, CH₂), 1.41 (t, 3 H, CH₃).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 167.31, 164.15 (C=O); 152.88, 146.91, 140.62, 136.05 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 134.32, 132.89, 129.29, 127.30, 126.51, 123.96 (C-H); 61.71 (CH_2); 13.99 (CH_3).

MS (EI): m/z (%): 374 (2) [M^+], 328 (13), 283 (9), 255 (14), 218 (66), 186 (25), 168 (67), 146 (100), 128 (11), 118 (47), 101 (7), 90 (56), 75 (5), 63 (8).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{max} (lg ϵ) = 380 (3.64), 287 (4.18).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ (%): C 57.91, H 3.51, N 10.18; gef.: C 58.23, H 3.40, N 10.31.

4.1.1.32 2,3-Bis- $\{[4-(t\text{-butoxycarbonyl})\text{-phenyl}]\text{-amino}\}$ -chinoxalin (63)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2,3-Dichlorchinoxalin (**45**)^[52a] (199 mg, 1.00 mmol) und 4-Aminobenzoesäure-*t*-butylester (**41**) (580 mg, 3.00 mmol) in *t*-Butanol (8.0 ml) gelöst und 6 h zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird durch Umkristallisation aus *t*-Butanol/Cyclohexan (10:1) mit Aktivkohle gereinigt. Die Verbindung **63** wird als gelber Feststoff (364 mg; 71 %) mit Schmp. 279 °C erhalten.

^1H -NMR (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 10.03 (br, s, 2 H, NH), 8.15–8.18 (m_c , 4 H, arom.), 8.91–7.96 (m_c , 4 H, arom.), 7.63–7.67 (m_c , 2 H, Hetaryl), 7.41–7.44 (m_c , 2 H, Hetaryl), 1.57 (s, 9 H, C_4H_9), 1.53 (s, 9 H, C_4H_9).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 166.99, 165.49 (C=O); 164.72, 144.59, 140.81, 135.68 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 131.67, 130.05, 129.75, 127.83, 125.84, 125.39, 124.65, 124.04, 119.28 (C-H); 76.86 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 27.84 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

MS (FD): m/z (%): 513 (100) [$\text{M}^+ + 1$], 512 (4) [M^+], 450 (17), 78 (27).

MS (EI): m/z (%): 513 (20) [$\text{M}^+ + 1$], 512 (13) [M^+], 401 (11), 198 (10), 178 (14), 137 (75), 120 (54), 92 (12), 73 (16), 59 (100).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{max} (lg ϵ) = 290 (4.37), 336 (4.45), 373 (4.18).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ (%): C 70.29, H 6.29, N 10.93; gef.: C 70.42, H 6.13, N 10.61.

4.1.1.33 2,3-Bis-{4-[(2-ethyl)-hexyloxycarbonyl]-phenyl-amino}-chinoxalin (64)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2,3-Dichlorchinoxalin (45).^[52a] (199 mg, 1.00 mmol) und 4-Aminobenzoessäure-(2-ethyl-1-hexyl)-ester^[20] (747 mg, 3.00 mmol) in 2-Ethylhexanol (10.0 ml) gelöst und 6 h auf 120 °C erhitzt. Der Feststoff wird aus Essigester/Cyclohexan (10:1) mit Aktivkohle umkristallisiert. Die Reinigung ergibt 400 mg (64 %) **64** als gelben Feststoff mit Schmp. 304 °C.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 9.93 (br.s, 2 H, NH), 8.15–8.17 (m_c, 4 H, arom.), 7.97–7.99 (m_c, 4 H, arom.), 7.61–7.63 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.44–7.47 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.09–7.14 (m_c, 2 H, Hetaryl), 4.14–4.23 (m_c, 4 H, CH₂), 1.67–1.71 (m_c, 2 H, CH), 1.29–1.47 (m_c, 16 H, CH₂), 0.86–0.95 (m_c, 12 H, CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 626 (41) [M⁺+2], 624 [M⁺], 512 (38), 498 (35), 408 (6), 400 (57), 394 (35), 355 (32), 311 (17), 282 (13), 233 (8), 133 (13), 102 (2), 73 (36).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 294 (4.19), 337 (4.46), 372 (3.89).

Elementaranalyse: ber. für C₃₈H₄₈N₄O₄ (%): C 73.05, H 7.74, N 8.97; gef.: C 73.43, H 7.29, N 8.84.

4.1.1.34 4-[(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoyl]-*d,l*-glutaminsäure-diethylester (10)

Eine Mischung von 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoessäure (**9**) (318 mg, 1.2 mmol) und Diethyl-*L*-glutamat-hydrochlorid (359 mg, 1.3 mmol) in trockenem DMF (24 ml) werden bei Raumtemperatur und unter Stickstoffatmosphäre zu einer Mischung von Diethylcyanophosphonat (214 mg, 1.3 mmol) und Triethylamin (253 mg, 2.5 mmol) gegeben. Nach 1,5 h wird die Lösung mit einem Gemisch aus Essigester/Benzol (3:1) versetzt und mit Wasser (3 x 15 ml) und wässriger gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 x 15 ml) gewaschen. Die organischen Phasen werden nach dem Abtrennen über Natriumsulfat getrocknet und durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit

Cyclohexan/ Essigester (1:2,5) gereinigt. Es werden 391 mg (72 %) **10** als blassgelbe Kristalle mit Schmp. 158 °C (Lit. ^[55]: 156 °C) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.48 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 7.84-7.96 (m_c, 4 H, Hetaryl), 7.63-7.69 (m_c, 2 H, arom.), 7.48-7.54 (m_c, 2 H, arom.), 4.80 (m_c, 1 H, CH), 4.24 (dt, 2 H, CH₂), 4.12 (dt, 2 H, CH₂), 2.46 (q, 2 H, CH₂CH₃), 2.16 (q, 2 H, CH₂CH₃), 1.28 (t, 3 H, CH₃), 1.20 (t, 3 H, CH₃).

MS (EI): m/z (%): 451 (4) [M⁺+1], 450 (14) [M⁺], 404 (9), 293 (15), 264 (12), 248 (100), 220 (26), 202 (10), 120 (42), 84 (35).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 377 (4.12), 303 (4.53).

Elementaranalyse: ber. für C₂₄H₂₆N₄O₅ (%): C 63.99, H 5.82, N 12.44; gef.: C 64.30, H 5.78, N 12.25.

4.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 4-Aminobenzoesäureester 39-42

Zu einer Lösung von 4-Aminobenzoesäure (0.10 mol) im entsprechenden Alkohol (15.0 ml) wird unter Eiskühlung innerhalb von 10 min. (1.09, 0.15 mol) Thionylchlorid getropft und 3 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird der Alkohol durch Destillation entfernt, Wasser (25 ml) zugesetzt und der Ester mit Essigester (3 x 15 ml) extrahiert. Nach dem Waschen mit wässriger gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 x 25 ml) werden die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet.

4.1.2.1 4-Aminobenzoesäure-ethylester (39)

Gemäß der allgemeinen Vorschrift wird zu einer Lösung von 4-Aminobenzoesäure (1.37 g, 0.10 mol) in Ethanol (15.0 ml) unter Eiskühlung innerhalb von 10 min.

Thionylchlorid (1.09, 0.15 mol) getropft und 3 h zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung liefert 1.42 g (86 %) an **39** mit Schmp. 84-85 °C (Lit. ^[70a, b] : 84 °C).

4.1.2.2 4-Aminobenzoessäure-*isopropylester* (**40**)

Aus 4-Aminobenzoessäure (1.37 g, 0.10 mol) und Thionylchlorid (1.09, 0.15 mol) in *i*-Propanol (15.0 ml) werden 1.61 g (90 %) **40** mit Schmp. 88-89 °C (Lit. ^[70b] : 89 °C) isoliert.

4.1.2.3 4-Aminobenzoessäure-*tert*butylester (**41**)

Aus 4-Amino-benzoessäure (1.37 g, 0.10 mol) und Thionylchlorid (1.09, 0.15 mol) in *t*-Butanol (15.0 ml) werden 1.48 g (77 %) an **41** mit Schmp. 110 °C (Lit. ^[70b, c] : 109 °C) erhalten.

4.1.2.4 4-Amino-3-hydroxybenzoessäure-(2-ethyl-1-butyl)-ester (**42**)

Aus 4-Amino-3-hydroxybenzoessäure (1.54 g, 0.10 mol) und Thionylchlorid (1.09, 0.15 mol) in 2-Ethylbutanol (15.0 ml) werden 1.52 g (64 %) **42** mit Schmp. 142 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.56–7.57 (s, 1 H, H-3), 7.40–7.43 (d, 1 H, H-5), 6.60–6.62 (d, 1 H, H-6), 4.38–4.59 (br.s, 1 H, OH), 4.16–4.20 (d, 2 H, CH₂), 1.54 (m_c, 1 H, CH), 1.19–1.43 (m_c, 4 H, CH₂), 0.83–0.95 (m_c, 6 H, CH₃).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 167.69 (C=O); 143.65, 140.16, 120.16 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 123.85, 116.44, 114.42 (C-H); 66.87 ($\underline{\text{CH}_2}$); 40.63 ($\underline{\text{C-H}}$); 31.06, 11.25 ($\underline{\text{CH}_3}$); 23.62 (CH_2).

MS (EI): m/z (%): 237 (30) [M^+], 153 (100), 136 (85), 124 (4), 108 (12), 80 (28), 63 (5), 53 (21).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (%): C 65.80, H 8.07, N 5.90; gef.: C 66.04, H 7.81, N 5.72.

4.1.3 Synthese der Aminomethyl- und Methylaminochinoxaline 43, 44 und 51

4.1.3.1 2-(Benzylamino)-chinoxalin (43)

Abweichend von der allgemeinen Vorschrift 4.1.1 wird 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) in Benzylamin (642 mg, 6.00 mmol) gelöst und 6 h auf 120 °C erhitzt. Nach Entfernen des überschüssigen Amins durch Destillation im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 1:1 gereinigt. Es werden 221 mg (94 %) **43** mit Schmp. 69.5-70.5 °C erhalten.

^1H -NMR (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 8.40 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.13 (t, 1 H, NH₂), 7.78 (m, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.51-7.58 (m, 2 H, H-8, H-7, Hetaryl), 7.43 (m, 2 H, arom.; H-6, Hetaryl), 7.22-7.39 (m, 4 H, arom), 4.65 (d, 2 H, CH_2).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 152.16 (C-2), 141.59 (C-1'), 139.83 (C-3), 139.21 (C-8a), 136.36 (C-4a), 129.59 (C-7), 128.38 (C-5), 128.28 (C-3', C-5'), 127.59 (C-2', C-6'), 126.83 (C-4'), 125.67 (C-6), 123.40 (C-8), 43.55 (CH_2).

MS (EI): m/z (%): 237 (2) [$\text{M}^+ + 2$], 236 (16) [$\text{M}^+ + 1$], 235 (75) [M^+], 234 (22), 158 (5), 130 (13), 117 (6), 106 (100), 91 (69), 79 (7), 65 (20).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{max} (lg ϵ) = 364 (3.79).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (%): C 76.57, H 5.57, N 17.86; gef.: C 76.78, H 5.34, N 17.80.

4.1.3.2 2-[Bis-(3,5-trifluormethyl)-benzylamino]-chinoxalin (44)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Chlorchinoxalin (**6**) (164 mg, 1.00 mmol) und 3,5-Bis-(trifluormethyl)-benzylamin (365 mg, 1.50 mmol) in 1-Propanol (5.0 ml) gelöst und 12 h zum Sieden erhitzt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclhexan/Essigester 1:1) gereinigt. Es werden 268 mg (72 %) **44** als blassgelbe Kristalle mit Schmp. 163 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 8.42 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.30 (m, 1 H, 1 H, NH), 8.15 (s, 2 H, H-2', H-6', arom.), 7.98 (s, 1 H, H-4', arom.), 7.79 (d, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.51-7.59 (m_c, 2 H, H-7, H-8, Hetaryl), 7.30-7.41 (m_c, 1 H, H-6, Hetaryl), 4.79- 4.84 (d, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 151.83 (C-2), 143.09 (C-1'), 141.23 (C-8a), 139.75 (C-3), 136.49 (C-4a), 130.03, 129.73 (C-7), 128.53 (C-4'), 128.42 (C-5), 125.61 (C-6), 123.78 (C-8), 123.32, 120.55 (C-2', C-6'), 42.86 (CH₂).

MS (EI): *m/z* (%): 373 (1) [M⁺ + 2], 372 (15) [M⁺ + 1], 371 (77) [M⁺], 352 (11), 242 (68), 227 (15), 187 (6), 177 (8), 167 (10), 158 (13), 144 (5), 130 (100), 117 (8), 103 (29), 90 (22), 76 (9), 69 (9).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 359 (3.86), 248 (4.46).

Elementaranalyse: ber. für C₁₇H₁₁F₆N₃ (%): C 54.99, H 2.99, N 11.32; gef.: C 55.17, H 3.31, N 11.13.

4.1.3.3.1 2-Dichlormethylchinoxalin (49) und 2-Chlormethylchinoxalin (50)

2-Methylchinoxalin (**48**) (7.20 g, 0.05 mmol) wird in Chloroform (25.0 ml) zum Sieden erhitzt. Innerhalb von 1.5 h wird Trichlor-*isocyanursäure* (TCC) (4.72 g, 0.02 mmol) zugesetzt und 30 min. gerührt. Zur Abkühlung wird die Lösung mit Eiswasser (35.0 ml) versetzt und unter Kühlung mit KOH (50 %) auf ph ~ 12 eingestellt. Nach Trennung der Phasen wird mit Chloroform (3 x 20 ml) extrahiert, über Na₂SO₄

getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 6:1) aufgetrennt und ergibt 1.16 g (13 %) **49** mit Schmp. 73 °C und 6.71 g (75 %) **50** mit Schmp. 47 °C (Lit.^[72]: 45-46 °C).

2-(Dichlormethyl)chinoxalin (**49**)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.37 (s, 1 H, H-3), 8.16–8.19 (m_c, 1 H, H-5), 8.07–8.11 (m_c, 1 H, H-8), 7.82–7.89 (m_c, 2 H, H-6, H-7), 6.89 (s, 1 H, CH).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 158.17 (C-2); 151.97, 142.42, 139.96 (C_{quart.}); 131.25, 131.05, 124.57, 124.34 (C-H); 26.91 (CH).

MS (EI): m/z (%): 214 (19) [M⁺+2], 212 (39) [M⁺], 179 (33), 177 (106), 142 (18), 129 (9), 114 (6), 102 (29), 90 (6), 76 (26), 63 (8), 50 (16).

Elementaranalyse: ber. für C₉H₆N₂Cl₂ (%): C 50.74, H 2.84, N 13.15; gef.: C 50.97, H 2.64, N 13.37.

4.1.3.3.2 4-[(Chinoxalin-2-ylmethyl)-amino]-benzoesäure (**51**)

Zu Kaliumcarbonat (2.17 g, 15.75 mmol, wasserfrei) in DMF (15.0 ml, wasserfrei) wird unter Stickstoffatmosphäre 4-Aminobenzoesäure (432 mg, 3.15 mmol) gegeben und nach 15 min. unter Rühren 2-Chlormethylchinoxalin **50**^[72] (534 mg, 3.00 mmol) zugesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 h bei 60 °C wird das Reaktionsgemisch abkühlen lassen, mit HCl verd. neutralisiert und nach Zugabe von Benzol (15 ml) mit Wasser (3 x 15 ml) gewaschen. Die organischen Phasen werden abgetrennt und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:1) gereinigt. Es werden 103 mg (37 %) **51** mit Schmp > 320 °C (Lit.^[73]: Schmp. 300 °C (Zers.)) isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 9.07 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 7.87–7.90 (m_c , 2 H, Hetaryl), 7.75 (m_c , 2 H, Hetaryl), 7.72 (m_c , 2 H, arom.), 6.38–6.61 (m_c , 2 H, arom.), 6.07 (br.s, 1 H, 1 H, NH), 5.57 (s, 2 H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 165.46 (C=O); 153.80, 153.72, 152.12, 141.22, 140.89, 114.81 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 144.69, 131.39, 130.52, 130.13, 128.86, 128.74, 112.60 (C-H); 64.62 (CH_2).

MS (EI): m/z (%): 279 (37) [M^+], 167 (43), 149 (93), 113 (14), 97 (6), 78 (82), 71 (25), 63 (100), 57 (40).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{max} (lg ϵ) = 303 (4.37).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (%): C 68.81, H 4.69, N 15.04; gef.: C 68.71, H 4.35, N 14.83.

4.1.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 2-[(2-Pyrimidyl)-amino]-chinoxalin (33) und 4-[(3-Chlor-chinoxalin-2-ylamino)-methyl]-benzoesäure (47)

Zu einer Suspension von CsF (912 mg, 6.00 mmol) und Molekularsieb 4 A (1.50 g) in THF (5.0 ml, absolut) wird bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre 18-Krone-6 (264 mg, 1.00 mmol) gegeben. Nach 1 h erfolgt die Zugabe des entsprechenden Halogenchinoxalins (1.00 mmol; **6**:^[52a] Hal = Cl; **7**:^[52b, c] Hal = Br; **45**:^[52a] Hal = Cl, Cl) und des Amins (1.05 mmol). Nach 24 h wird der feste Rückstand durch Filtration mit Celite abgetrennt und mit THF (5.0 ml) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Essigester (30 ml) versetzt. Anschließend wird mit Wasser (3 x 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillation des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (2:1).

4.1.4.1 Versuch zur Synthese von 2-[(2-Pyrimidyl)-amino]-chinoxalin (**33**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4.1.1 werden 2-Bromchinoxalin (**7**) (208 mg, 1.00 mmol) und 2-Aminopyrimidin (285 mg, 3.00 mmol) in DMF (5.0 ml) gelöst und 6 h zum Sieden erhitzt. Nach Reaktionsende wird die Lösung auf Eiswasser (5.0 g) gegossen und der Feststoff abgetrennt. Die Umkristallisation mit Aktivkohle aus Essigester/Cyclohexan (1:4) ergibt nicht **33**, sondern 108 mg (62 %) 2-(N,N-Dimethylamino)chinoxalin (**32**) mit Schmp. 95 °C (Lit. ^[58]: 94-95 °C).

4.1.4.2 2-[(2-Pyrimidyl)-amino]-chinoxalin (**33**)

Es werden zu einer Suspension von CsF (912 mg, 6.00 mmol), Molekularsieb 4 A (1.50 g) und 18-Krone-6 (264 mg, 1.00 mmol) in THF (5.0 ml, absolut), welche zuvor 1 h bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt wurde, 2-Chlorchinoxalin (**6**)^[52a] (164 mg, 1.00 mmol) und 2-Aminopyrimidin (285 mg, 3.00 mmol) gegeben. Nach 24 h erfolgt die Aufarbeitung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (2:1) und **33** wird in einer Ausbeute von 29 mg (13%) mit Schmp. 192 °C erhalten.

Wird anstelle von **6** 2-Bromchinoxalin (**7**) eingesetzt, so liefert die Reaktion das Produkt **33** in einer Ausbeute von 18%.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.71 (br. s, 1 H, NH), 9.71 (s, 1 H, Hetaryl), 8.64 (m, 3 H, Hetaryl), 7.66-8.03 (m, 4 H, Hetaryl).

MS (EI): *m/z* (%): 224 (97) [*M*⁺+1], 223 (100) [*M*⁺], 222 (12) [*M*⁺-1], 195 (6), 170 (7), 129 (9), 102 (16), 90 (11), 79 (18).

Elementaranalyse: ber. für C₁₂H₉N₅ (%): C 64.56, H 4.06, N 31.37; gef.: C 64.78, H 3.79, N 31.09.

4.1.4.3.1 Versuch zur Synthese von 4-[(3-Chlor-chinoxalin-2-ylamino)-methyl]-benzoesäure (47)

Eine Lösung von 4-Aminomethylbenzoesäure (159 mg, 1.05 mmol) in Dioxan (10.0 ml absol.) wird mit KO t -Bu (246 mg, 2.20 mmol) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre versetzt. Nach 15 min. Rühren wird 2-Bromchinoxalin (7) (208 mg, 1.00 mmol) zugegeben und 3h zum Sieden erhitzt. Nach Reaktionsende wird die Lösung mit 2 N HCl neutral gestellt und mit Wasser (15.0 ml) versetzt. Nach Extraktion mit Chloroform (3 x 20 ml) wird die organische Phase gewaschen (3 x 20 ml Wasser) und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (2:1) gereinigt. Es werden 54 mg (27 %) 2- t -Butoxychinoxalin (6) mit Schmp. 91°C isoliert.

2- t -Butoxychinoxalin (46)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (s, 1 H, H-3), 7.85–7.88 (m_c, 1 H, H-5), 7.66–7.70 (m_c, 1 H, H-8), 7.47–7.53 (m_c, 1 H, H-6), 7.36–7.42 (m_c, 1 H, H-7), 1.59 (s, 9 H, C₄H₉).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 157.27 (C-2); 140.29, 138.21 (C_{quart.}); 131.56, 131.21, 131.09, 129.78, 128.89, 128.66, 128.54 (C-H); 81.53 (C(CH₃)₃); 28.33 (C(CH₃)₃).

MS (EI): m/z (%): 202 (3) [M⁺], 146 (85), 118 (100), 91 (34), 64 (19), 57 (7), 52 (9).

Elementaranalyse: ber. für C₁₂H₁₄N₂O (%): C 71.26, H 6.98, N 13.85; gef.: C 71.43, H 7.17, N 13.63.

4.1.4.3.2 4-[(3-Chlor-chinoxalin-2-ylamino)-methyl]-benzoesäure (47)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden zu einer Suspension von CsF (912 mg, 6.00 mmol), Molekularsieb 4 A (1.50 g) und 18-Krone-6 (264 mg, 1.00 mmol) in

THF (5.0 ml, absolut) nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre 2,3-Dichlorchinoxalin (**45**, 199 mg, 1.00 mmol) und 4-Aminomethylbenzoesäure (159 mg, 1.05 mmol) gegeben. Nach 24 h wird das Gemisch durch Säulenchromatographie gereinigt. Es werden 97 mg (31%) (**47**) mit Schmp. 120 °C isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 12.91 (br.s, 1 H, OH), 11.98 (br.s, 1 H, NH), 7.88–7.91 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.72–7.74 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.56–7.62 (m_c, 4 H, arom.), 7.14–7.16 (m_c, 1 H, CH₂), 7.07–7.10 (m_c, 1 H, CH₂).

MS (FD): *m/z* (%): 315 (32) [*M*⁺+2], 313 (82) [*M*⁺], 192 (8), 163 (6), 87 (11), 78 (100).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{max} (lg ϵ) = 346 (3.87), 333 (3.88), 290 (3.84).

Elementaranalyse: ber. für C₁₆H₁₂N₃O₂Cl (%): C 61.25, H 3.86, N 13.39; gef.: C 61.49, H 3.56, N 13.63.

4.1.5 Versuche zur Veresterung N-(Chinoxalin-2-yl)-4-aminobenzoesäure (**9**) über reaktive Derivate von **9**

4.1.5.1 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäurechlorid (**34**)

4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure (**9**) (2.65 g, 0.10 mol) wird in Dioxan (25.0 ml) gelöst und Thionylchlorid (1.09 ml, 0.15 mol) innerhalb von 10 min. unter Eiskühlung zugetropft. Nach 3h Reaktion unter Rückfluß wird überschüssiges Thionylchlorid und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird aus Essigester mit Aktivkohle umkristallisiert. Es werden 2.57 g (91 %) **34** als gelber Feststoff mit Schmp. 186 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 10.58 (br.s, 1 H, NH), 8.72 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.14–8.17 (m_c, 1 H, arom.), 7.98–8.02 (m_c, 1 H, arom.), 7.92–7.95 (m_c, 1 H, arom.),

7.89–7.90 (m_c, 1 H, arom.), 7.81–7.84 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.71–7.73 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.66–7.69 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.53–7.56 (m_c, 1 H, Hetaryl).

MS (EI): *m/z* (%): 285 (1) [$M^{+}+2$], 283 (7) [M^{+}], 248 (23), 212 (6), 210 (37), 175 (100), 132 (9), 102 (5), 76 (13), 44 (32), 36 (82), 28 (83).

Elementaranalyse: ber. für C₁₅H₁₀N₃OCl (%): C 63.50, H 3.55, N 14.81; gef.: C 63.81, H 3.69, N 14.57.

4.1.5.2 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure-isopropylester (12)

Zu einer Lösung von 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäurechlorid (**34**) (283 mg, 1.00 mmol) in *Isopropanol* (5.0 ml) werden DMAP (183 mg, 1.50 mmol) und TEA (152 mg, 1.50 mmol) gegeben und 3 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird überschüssiges *Isopropanol* abdestilliert, der Rückstand mit Wasser (10 ml) versetzt und mit Essigester (3 x 10 ml) extrahiert. Nach dem Waschen mit wässriger gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 x 10 ml) werden die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/ Essigester 2:1) gereinigt. Es werden 12 mg (4 %) **12** als gelber Feststoff mit Schmp. 203 °C, mit **34** verunreinigt, isoliert.

4.1.5.3 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure-trimethylsilylester (36)

4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure (**9**) (265 mg, 1.00 mmol) wird in Dichlormethan (5.0 ml, wasserfrei) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gelöst und mit Trimethylsilylcyanid (109 mg, 1.10 mmol) versetzt. Nach 30 min. Rühren wird das Dichlormethan unter Vakuum abdestilliert und der Silylester **36** kann ohne weitere Reinigung als zähflüssiges, gelbes Öl in einer Ausbeute von 317 mg (94 %) erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 10.36 (br.s, 1 H, NH), 8.61 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.08–8.11 (m_c, 2 H, arom.), 7.94–7.98 (m_c, 2 H, arom.), 7.87–7.90 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.79–7.81 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 7.66–7.71 (m_c, 1 H, H-6, Hetaryl), 7.49–7.54 (m_c, 1 H, H-7, Hetaryl), -0.01- -0.04 (s, 9 H, CH₃).

MS (FD): *m/z* (%): 337 (100) [M⁺], 78 (12).

Elementaranalyse: ber. für C₁₈H₁₉N₃O₂Si (%): C 64.07, H 5.68, N 12.45; gef.: C 64.29, H 5.31, N 12.25.

4.1.5.4 Versuch zur Veresterung von 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure (9)

Zu einer Lösung von AgOTf (52 mg, 0.20 mmol) und TiCl₄ (19 mg, 0.10 mmol) in Dichlormethan (2.5 ml, wasserfrei) werden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre sukzessive Benzesäureanhydrid (**37**) (242 mg, 1.10 mmol), 4-(Chinoxalin-2-ylamino)-benzoesäure-trimethylsilylester (**36**) (371 mg, 1.10 mmol) und Isopropylsilylether (**35**) (132 mg, 1.00 mmol)^[68] in Dichlormethan (2.5 ml, wasserfrei) gegeben. Die Reaktion wird 3 h gerührt und anschließend durch Zugabe von wässriger gesättigter NaHCO₃-Lösung beendet. Das Gemisch wird mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert, mit Wasser (3 x 10 ml) gewaschen und nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 2:1) aufgetrennt. Es werden 64 mg (21 %) 4-[(N-Benzoyl)-(chinoxalin-2-yl)-amino]-benzoesäure (**38**) mit Schmp. 182 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 8.64 (s, 1H, H-3, Hetaryl), 7.49–7.68 (m, 5H, Benzoyl, arom.), 7.82–7.97 (m, 4H, arom.), 8.09–8.26 (m, 4H, Hetaryl), 5.09 (br. s, 1 H, OH).

MS (EI): *m/z* (%): 371 (10) [M⁺+2], 370 (32) [M⁺+1], 369 (100) [M⁺], 345 (8), 264 (6), 220 (7), 122 (8), 105 (4), 78 (9).

Elementaranalyse: ber. für C₂₂H₁₅N₃O₃ (%): C 71.54, H 4.09, N 11.38; gef.: C 71.29, H 4.31, N 11.60.

4.2 Synthese der ungesättigten Chinoxaline 66-71

4.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Chinoxaline 66-71

1,2-Diketon (1.05 mmol: 1,6-Di-(*p*-tolyl)-hexa-1,5-dien-3,4-dion, 1,10-Diphenyl-deca-1,9-dien-5,6-dion, 4-Aryl-2-oxo-but-3-ensäuren bzw. 6-Phenyl-2-oxo-hexa-3,5-diensäure^[90]) und *p*-Phenylendiamin (**65**) (108 mg, 1.00 mmol) werden in einer Mischung von Ethanol (6.0 ml, absol.) und Eisessig (6.0 ml) auf 40 °C erwärmt. Nach 30-60 min. scheidet sich ein feinkristalliner Feststoff ab, der aus Ethanol umkristallisiert wird.

4.2.2 3-(2-Phenylethenyl)-1*H*-chinoxalin-2-on (**66**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden Benzylidenbrenztraubensäure^[90d, e] (185 mg, 1.05 mmol) und *p*-Phenylendiamin (**65**) (108 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (6.0 ml, absol.) und Eisessig (6.0 ml) auf 40 °C erwärmt. Der feinkristalline Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert. 181 mg (73 %) **66** als gelber Feststoff mit Schmp. 253 °C (Lit.^[89b]: 252 °C) werden erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 12.55 (br.s, 1 H, NH), 8.07 (d, 1 H, 3J = 16.31 Hz), 7.73–7.81 (m_c, 3 H, arom.), 7.63 (d, 1 H, 3J = 16.30 Hz), 7.47–7.53 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.39–7.42 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.30–7.34 (m_c, 2 H, arom.).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 154.92 (C=O); 152.91 (C-3); 135.90, 132.26, 131.60 (C_{quart.}); 136.99, 129.70, 129.31, 128.94, 128.77, 127.69, 123.45, 121.87, 115.19 (C-H).

MS (EI): *m/z* (%): 249 (88) [M⁺], 220 (100), 116 (8).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 343 (4.16), 389 (4.26).

Elementaranalyse: ber. für C₁₆H₁₂N₂O (%): C 77.40, H 4.87, N 11.28; gef.: C 77.71, H 5.00, N 10.95.

4.2.3 3-[2-(4-Tolyl)ethenyl]-1*H*-chinoxalin-2-on (67)

Nach der allgemeinen Vorschrift werden 4-Methylbenzylidenbrenztraubensäure^[90c-e] (200 mg, 1.05 mmol) und *p*-Phenylendiamin (**65**) (108 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (6.0 ml, absol.) und Eisessig (6.0 ml) auf 40 °C erwärmt. Der orangegelbe Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert und **67** in einer Ausbeute von 139 mg (54 %) mit Schmp. 258 °C (Lit. ^[89b]: 249 °C) isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 12.59 (br.s, 1 H, NH), 8.17 (d, 1 H, ³*J* = 16.38 Hz), 7.89 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.76–7.80 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.73–7.74 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.67 (d, 1 H, ³*J* = 16.43 Hz), 7.44–7.47 (m_c, 2 H, arom.), 7.35–7.41 (m_c, 2 H, arom.), 2.43 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 155.16 (C=O); 153.46 (C-3); 139.57, 135.31, 133.63, 132.75 (C_{quart.}); 147.73, 137.45, 130.10, 129.98, 128.63, 128.01, 126.80, 123.84, 122.46, 121.69 (C-H); 21.48 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 262 (18) [M⁺], 247 (13), 233 (100), 218 (19), 208 (32), 190 (8), 145 (59), 131 (7), 115 (49), 102 (9), 91 (31), 77 (8).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 320 (4.10), 390 (4.22).

Elementaranalyse: ber. für C₁₇H₁₄N₂O (%): C 77.84, H 5.38, N 10.68; gef.: C 77.62, H 5.07, N 10.55.

4.2.4 3-[2-(4-Pyridyl)ethenyl]-1*H*-chinoxalin-2-on (68)

Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden 2-[(4-Pyridyl)ethenyl]-brenztraubensäure^[90e] (186 mg, 1.05 mmol) und *p*-Phenylendiamin (**65**) (108 mg, 1.00 mmol) eingesetzt und mit Ethanol (6.0 ml, absol.) und Eisessig (6.0 ml) auf 40 °C erwärmt. Die Umkristallisation des Feststoffs aus Ethanol ergibt 127 mg (51 %) 3-[2-(4-Pyridyl)ethenyl]-1*H*-chinoxalin-2-on (**68**) als orangeroten Feststoff mit Schmp. 266 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 12.38 (br.s, 1 H, NH), 8.85–8.92 (m_c , 2 H, Pyridyl), 8.33–8.35 (d, 1 H, 3J = 16.34 Hz), 8.11–8.17 (m_c , 1 H, Pyridyl), 8.05 (d, 1 H, 3J = 16.28 Hz), 7.83–7.85 (m_c , 1 H, Pyridyl), 7.60–7.64 (m_c , 1 H, Hetaryl), 7.38–7.41 (m_c , 1 H, Hetaryl), 7.19–7.25 (m_c , 2 H, Hetaryl).

MS (EI): m/z (%): 249 (100) [M^+], 237 (45), 220 (97), 208 (9), 187 (69), 168 (17), 159 (43), 145 (12), 131 (67), 118 (9), 106 (40), 90 (31), 78 (52), 63 (32), 51 (50).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 428 (4.32), 452 (4.25).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (%): C 72.28, H 4.45, N 16.86; gef.: C 72.56, H 4.79, N 16.54.

4.2.5 3-(4-Phenylbuta-1,3-dienyl)-1H-chinoxalin-2-on (69)

Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden 2-(4-Phenylbutadien-1,3-yl)-brenztraubensäure^[90c-e] (212 mg, 1.05 mmol) und *p*-Phenylendiamin (**65**) (108 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (6.0 ml, absol.) und Eisessig (6.0 ml) bei 40 °C kondensiert. Der Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert. 189 mg (69 %) **69** in Form gelber Kristalle mit Schmp. 269 °C (Lit. ^[89d]: 265 °C) werden erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 12.41 (br.s, 1 H, NH), 7.84–7.89 (dd, 1 H, olefin., 3J = 10.89 Hz), 7.74–7.77 (dd, 1 H, olefin., 3J = 10.97 Hz), 7.60–7.63 (m_c , 2 H, arom.), 7.46–7.49 (m_c , 2 H, Hetaryl), 7.38–7.43 (m_c , 2 H, Hetaryl), 7.29–7.34 (m_c , 3 H, arom.), 7.21–7.26 (d, 1 H, olefin., 3J = 15.42 Hz), 7.10–7.15 (d, 1 H, olefin., 3J = 15.53 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 158.49 (C=O); 156.81 (C-3); 136.19, 135.74 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 137.79, 135.43, 133.24, 132.97, 132.41, 128.93, 128.75, 126.94, 125.99, 123.46 (C-H).

MS (EI): m/z (%): 274 (22) [M^+], 245 (6), 197 (100), 169 (24), 128 (7), 77 (8), 63 (11).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 388 (4.39), 405 (4.43).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (%): C 78.81, H 5.14, N 10.21; gef.: C 78.67, H 5.01, N 10.44.

4.2.6 2,3-Bis-[2-(4-tolyl)ethenyl]-chinoxalin (70)

Abweichend von der allgemeinen Vorschrift werden in Ethanol (6.0 ml, absol.), Eisessig (6.0 ml) und 5 Tropfen Piperidin 1,6-Di-(*p*-tolyl)-hexa-1,5-dien-3,4-dion^[90a, b] (200 mg, 1.05 mmol) und *p*-Phenylendiamin (**65**) (108 mg, 1.00 mmol) bei 40 °C kondensiert. Der Niederschlag wird aus Ethanol umkristallisiert. **70** fällt in einer Ausbeute von 251 mg (69 %) als gelborange Kristalle mit Schmp. 213 °C an.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.80–8.07 (m, 2 H, Hetaryl), 7.95–7.98 (d, 2 H, ³*J* = 15.60 Hz), 7.70–7.74 (m, 2 H, Hetaryl), 7.67–7.69 (d, 2 H, ³*J* = 15.63 Hz), 7.57–7.66 (m, 4 H, arom.), 7.30–7.36 (m, 4 H, arom.), 2.40 (s, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 148.39 (C-2, C-3); 141.68, 139.37, 133.90 (C_{quart.}); 137.96, 129.68, 129.47, 128.93, 127.68, 121.82 (C-H); 21.57 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 362 (100) [M⁺], 347 (19), 271 (93), 257 (31), 245 (20), 218 (18), 195 (64), 166 (33), 152 (5), 142 (13), 128 (8), 115 (46), 105 (76), 91 (15), 78 (13), 65 (12).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 316 (4.02), 375 (4.02).

Elementaranalyse: ber. für C₂₆H₂₂N₂ (%): C 86.15, H 6.12, N 7.73; gef.: C 86.34, H 5.77, N 7.43.

4.2.7 2,3-Bis-(4-phenylbuta-1,3-dienyl)-chinoxalin (71)

Abweichend von der allgemeinen Vorschrift werden 1,10-Diphenyl-deca-1,9-dien-5,6-dion^[90a, b] (332 mg, 1.05 mmol) und *p*-Phenylendiamin (**65**) (108 mg, 1.00 mmol) zu einer Lösung aus Ethanol (6.0 ml, absol.), Eisessig (6.0 ml) und 5 Tropfen Piperidin gegeben und auf 40 °C erwärmt. Der Feststoff wird durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt und 287 mg (74 %) **71** als gelbe Kristalle mit Schmp. 204–205 °C (Lit. ^[90b]: 202–203 °C) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.90–7.93 (m_c, 2 H, H-5, H-8, Hetaryl), 7.74 (d, 1 H, olefin., ³*J* = 10.85 Hz), 7.70 (d, 1 H, olefin., ³*J* = 10.94 Hz), 7.55–7.58 (m_c, 2 H, H-6, H-7, Hetaryl), 7.42–7.45 (m_c, 4 H, arom., H-2', H-2'', H-6', H-6''), 7.29–7.33 (m_c, 3 H, arom., H-3', H-4', H-5'), 7.23–7.27 (m_c, 3 H, arom., H-3'', H-4'', H-5''), 7.01–7.13 (m_c, 4 H, olefin.), 6.87 (d, 2 H, olefin.).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 149.01 (C-2, C-3); 141.71, 136.96 (C_{quart.}); 138.17, 137.53, 129.49, 128.90, 128.50, 127.00, 126.27 (C-H).

MS (EI): *m/z* (%): 386 (44) [M⁺], 309 (100), 295 (11), 206 (7), 181 (1), 154 (2), 91 (5).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 328 (4.49), 364 (4.49), 401 (4.26).

Elementaranalyse: ber. für C₂₈H₂₂N₂ (%): C 87.01, H 5.74, N 7.25; gef.: C 86.79, H 5.66, N 7.21.

4.2.8 3,10a-Dihydroxy-10,10a-dihydro-1*H*-phenazin-2-on (73) und 10a-Hydroxy-3-(3-methyl-2-oxo-2*H*-chinoxalin-1-yl)-10,10a-dihydro-1*H*-phenazin-2-on (74)

In Ethanol (12.0 ml, absol.) werden *p*-Phenylendiamin (**65**) (540 mg, 5.00 mmol) und Brenztraubensäure (4.40 g, 0.05 mmol) eingetragen, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 2 h zum Sieden erhitzt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und säulenchromatographisch an Kieselgel (Ethanol/Chloroform 8:1) aufgereingt. Es werden 296 mg (37 %) 3-Methyl-1*H*-chinoxalin-2-on (**72**) mit Schmp. 244–245 °C (Lit. ^[53]: 246 °C), 265 mg (23 %) **73** mit Schmp. 314 °C und 102 mg (12 %) **74** mit Schmp. 211 °C isoliert.

3,10a-Dihydroxy-10,10a-dihydro-1*H*-phenazin-2-on (**73**)

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 12.25 (br.s, 1 H, NH), 12.12 (br.s, 1 H, OH), 7.62 (dd, 1 H, Hetaryl), 7.43–7.48 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.25–7.29 (m_c, 2 H, Hetaryl), 3.27 (dd, 2 H, CH₂), 1.42 (s, 1 H, CH).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 177.15 (C=O), 159.45 (C-2); 154.87 (C-3); 133.37, 114.03 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 131.56, 129.42, , 123.45, 115.09 (C-H), 48.52 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 44.28 (CH_2), 23.22 (C-H).

MS (EI): m/z (%): 230 (2) [M^+], 199 (11), 160 (87), 132 (100), 120 (7), 104 (19), 90 (22).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (%): C 62.61, H 4.38, N 12.17; gef.: C 62.79, H 4.20, N 11.96.

10a-Hydroxy-3-(3-methyl-2-oxo-2*H*-chinoxalin-1-yl)-10,10a-dihydro-1*H*-phenazin-2-on (**74**)

^1H -NMR (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 12.32 (br.s, 1 H, NH), 11.02 (br.s, 1 H, OH), 8.56-8.58 (m_c , 1 H, H-5), 7.40 (m_c , 1 H, H-8), 7.24 (m_c , 1 H, H-6), 7.09-7.12 (m_c , 4 H, Hetaryl), 6.93 (m_c , 1 H, H-7), 6.25 (s, 1 H, CH) 3.27 (dd, 2 H, CH_2), 1.38 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 179.85 (C=O), 159.49 (C-2); 154.83 (C-3); 153.62, 114.98 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 131.83, 131.14, 130.32, 129.17, 123.74, 123.48, 115.13 (C-H), 48.52 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 40.07 (CH_2), 21.98 (CH_3).

MS (FD): m/z (%): 372 (46) [M^+], 213 (100).

MS (EI): m/z (%): 374 (31) [$\text{M}^+ + 2$], 214 (100), 186 (31), 162 (7), 132 (6), 90 (12).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ (%): C 67.73, H 4.33, N 15.05; gef.: C 67.49, H 4.08, N 14.77.

4.2.9 (E)-2-(3-Methyl-but-1-enyl)-chinoxalin (**80**)

Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (786 mg, 2.20 mmol) in 1,2-Dimethoxyethan (DME, 15.0 ml, absolut) wird bei -30 - -35 °C unter Stickstoffatmosphäre 2.5 M Lösung *n*-BuLi in Hexan (0.88 ml, 2.20 mmol) gegeben. Nach 1 h Rühren erfolgt die Zugabe von **6** (164 mg, 1.00 mmol), die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 4 h gerührt. Die Suspension wird

anschließend auf -30 - -35 °C abgekühlt und *Isobutyraldehyd* (289 mg, 4.00 mmol) zugesetzt. Die Reaktion wird 24 h bei Raumtemperatur fortgeführt und danach durch Zugabe von Wasser (25.0 ml) beendet. Das Gemisch wird mit 2 N HCl neutralisiert und mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert. Nach Waschen der organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 x 15 ml), wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan/Dichlormethan 3:1) aufgetrennt. **80** wird als orange-rotes Öl in einer Ausbeute von 72 mg (31 %) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.91 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 7.99–8.04 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.65–7.70 (m_c, 2 H, Hetaryl), 6.99–7.03 (dd, 1 H; ³*J* = 16.08 Hz), 6.65–6.68 (d, 1 H; ³*J* = 16.12 Hz), 2.14 (m_c, 1 H, CH), 1.18 (d, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 151.40, 142.53, 141.61 (C_{quart.}); 130.29, 130.12, 129.67, 129.33, 125.49, 123.24 (C-H); 39.65 (CH); 20.21 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 198 (24) [M⁺], 183 (28), 169 (9), 157 (9), 111 (2), 98 (10), 89 (21), 71 (100), 56 (29), 43 (90).

Elementaranalyse: ber. für C₁₃H₁₄N₂ (%): C 78.75, H 7.12, N 14.13; gef.: C 78.54, H 6.94, N 13.88.

4.2.10 Versuche zur Darstellung von 3-(Chinoxalin-2-yl)-2-methyl-2-propensäure-methylester (**81**)

6 (492 mg, 3.00 mmol), Methylmethacrylat (450 mg, 4.50 mmol), Na₂CO₃ (318 mg, 3.60 mmol), Tetrabutylammoniumiodid (TBAI, 222 mg, 0.60 mmol), Tri[(2,4-di-*t*-butyl-phenyl)]-phosphit (194 mg, 0.30 mmol) und Palladium(II)-acetat (13 mg, 0.06 mmol) werden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre in absol. N,N-Dimethylacetamid (DMAc, 10.0 ml) gelöst und anschließend für 72 h auf 140 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen werden Dichlormethan (10.0 ml) und 2 N HCl (10.0 ml) zugegeben. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung (je 3 x 10 ml) gewaschen, abgetrennt und nach dem Trocknen über Na₂SO₄ eingeeengt. Die

Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 4:1) und ergibt 134 mg (49 %) **82** mit Schmp. 129 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.91 (s, 2 H, H-3, H-3'), 8.25 (m_c, 1 H, Hetaryl), 8.16–8.18 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.87–7.89 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.85–7.86 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.73–7.75 (m_c, 3 H, Hetaryl).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 154.80, 148.64, 141.78, 140.723 (C_{quart.}); 142.75, 140.23, 131.05, 130.71, 130.10, 129.46, 129.26, 128.24 (C-H).

MS (EI): m/z (%): 274 (100) [M⁺], 258 (21), 245 (61), 230 (1), 219 (31), 156 (13), 144 (30), 129 (53), 118 (65), 102 (59), 90 (51), 76 (24), 56 (14).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 323 (4.34).

HRMS (EI): ber. für C₁₆H₁₀N₄O [M⁺]: 274.0891; gef.: 274.0855.

Bei Verwendung von **7** (624 mg; 3.00 mmol) anstelle von 2-Chlorchinoxalin (**6**), Dicyclohexylmethylamin (706 mg; 3.60 mmol) anstatt Na₂CO₃ und ohne Zusatz eines Phosphor-Liganden kann keine Reaktion festgestellt werden.

In einem analogen Versuch mit **7** (624 mg; 3.00 mmol), Dicyclohexylmethylamin (706 mg; 3.60 mmol) und Zugabe von (79 mg, 0.30 mmol) Triphenylphosphin werden unter den oben aufgeführten Reaktionsbedingungen nach der Reinigung 68 mg (22 %) 2,2'-Bichinoxalinyll (**83**) mit Schmp. 286 °C (Lit. ^[100]: 286 °C) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.08 (s, 2 H, H-3, H-3'), 8.13–8.22 (m_c, 4 H, H-5, H-5', H-8, H-8'), 7.76–7.83 (m_c, 4 H, H-6, H-6', H-7, H-7').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 151.41, 150.20 (C-2, C-2'); 142.81, 141.62, 141.43, 141.08 (C_{quart.}); 131.74, 131.63, 130.66, 130.37, 130.10, 129.81, 129.44, 129.19 (C-H).

MS (EI): m/z (%): 259 (16) [M⁺+1], 258 (100) [M⁺], 156 (53), 130 (41), 103 (32), 76 (29), 50 (23).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 342 (4.31).

Elementaranalyse: ber. für C₁₆H₁₀N₂ (%): C 74.41, H 3.90, N 21.69; gef.: C 74.69, H 3.64, N 21.42.

4.2.11 Synthese von 2,2'-Bichinoxalinylnyl (**83**) durch Metallierung

Unter Argon-Atmosphäre wird THF (30 ml absol.) auf -50 °C abgekühlt und unter Rühren 2.5 M *n*-BuLi in Hexan (1.0 ml, 2.50 mmol) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (0.5 ml, 2.50 mmol) zugegeben. Anschließend wird 30 min. bei 0 °C gerührt und danach bei -78 °C Chinoxalin (**5**) (260 mg, 2.00 mmol) zugesetzt. Nach der Akkumulationszeit von $t_A = 30$ min. wird **6** (360 mg, 2.20 mmol) der Lösung hinzugefügt und nach 1 h Reaktion bei -78 °C mit einem Gemisch von konz. HCl/MeOH/THF (5.0 ml, 1:1:4) hydrolysiert. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt, mit NaHCO₃-Lösung bis zur schwach basischen Reaktion versetzt (pH 8), und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert, über NaSO₄ getrocknet und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester 4:1) das Rohprodukt gereinigt. Die Aufarbeitung ergibt 304 mg (59 %) **83** in Form hellorangefarbener Kristalle mit Schmp. 286 °C (Lit. ^[100]: 286 °C) und 58 mg (14 %) **91** als orange Kristalle mit Schmp. > 330 °C (Lit. ^[100c]: > 300 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.58 (s, 2 H, H-3, H-3'), 8.26–8.29 (m_c, 2 H, H-5'', H-8''), 8.09–8.12 (m_c, 2 H, H-8, H-8'), 7.86–7.90 (m_c, 2 H, H-6'', H-7''), 7.66–7.72 (m_c, 2 H, H-7, H-7'), 7.52–7.56 (m_c, 2 H, H-6, H-6'), 7.44–7.47 (m_c, 2 H, H-5, H-5').

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 154.63 (C-2'', C-3''); 145.85, 144.39 (C-2', C-2); 141.77, 141.43 (C_{quart.}); 131.72, 130.96, 130.68, 130.63, 130.34, 130.09, 129.80, 129.53, 129.44, 129.22 (C-H).

MS (EI): *m/z* (%): 386 (100) [M⁺], 286 (7), 259 (6), 231 (6), 194 (15), 157 (5), 130 (29), 103 (55), 7 (58), 50 (32).

UV-Vis (2-Propanol) : λ_{\max} (lg ϵ) = 336 (4.33).

Elementaranalyse: ber. für C₂₄H₁₄N₆ (%): C 74.60, H 3.65, N 21.75; gef.: C 74.89, H 3.38, N 21.61.

4.3 Synthese der Chinoxalinylnketone 95-106

4.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Chinoxaline 95-106

Zu einer Lösung von Chlorchinoxalin **6**^[52a] (1.50 mmol) in DMF (20 ml, wasserfrei) werden bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre Natrium-*p*-tolylsulfonat (89 mg, 0.50 mmol), 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (DMI, 112 mg, 0.50 mmol)^[115], Aldehyd (1.80 mmol) und Natriumhydrid (43 mg, 1.80 mmol) gegeben und auf 80 °C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird nach 3 - 6 h auf Eis gegossen, mit Eisessig neutralisiert und anschließend mit Essigester (3 x 15 ml) extrahiert. Nach dem Waschen der organischen Phase mit Wasser (3 x 15 ml) und Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittelgemisch (Cyclohexan/Essigester (1:1)) gereinigt.

4.3.2 2-Benzoylchinoxalin (95)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden in DMF (20 ml, wasserfrei) Chlorchinoxalin **6** (246 mg, 1.50 mmol), Natrium-*p*-tolylsulfonat (89 mg, 0.50 mmol), 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (DMI, 112 mg, 0.50 mmol)^[115], Benzaldehyd (191 mg, 1.80 mmol; frisch destilliert) bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre vorgelegt und Natriumhydrid (43 mg, 1.80 mmol) zugegeben. Nach 3 h wird aufgearbeitet und mit der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:1) werden 251 mg (71 %) **97** als farbloser Feststoff mit Schmp. 80-81 °C (Lit. ^[113a, 114a]: 80 °C) erhalten.

2-Benzoylchinoxalin (**95**)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.42 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.10-8.19 (m_c, 4 H, Hetaryl), 7.76-7.81 (m_c, 2 H, arom.), 7.57 (m_c, 1 H, arom.), 7.43-7.47 (m_c, 2 H, arom.).

¹³C-NMR (75.4 MHz, d₆DMSO): δ = 191.26 (C=O); 169.70, 147.69, 142.28, 139.45 (C_{quart.}); 132.58, 132.28, 130.27, 129.76, 129.44, 129.25, 128.51, 127.75 (C-H).

MS (EI): m/z (%): 235 (10) [M⁺+1], 234 (59) [M⁺], 206 (43), 179 (9), 105 (100), 91 (5), 76 (61), 51 (20).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 300 (3.86).

Elementaranalyse: ber. für C₁₅H₁₀N₂O (%): C 76.91, H 4.30, N 11.96; gef.: C 76.68, H 4.12, N 11.71.

Ein Abbruch der Reaktion nach 1 h und anschließende Aufarbeitung entsprechend der Vorschrift ergibt 81 mg (23 %) **95** und 119 mg (42 %) 2-(4-Tolylsulfonyl)-chinoxalin (**94**) als farblosen Feststoff mit Schmp. 104-105 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.46 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.08–8.12 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.94–7.99 (m_c, 2 H, arom.), 7.76–7.86 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.19–7.31 (m_c, 2 H, arom.), 2.35 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 153.51, 145.69, 143.43, 141.23, 135.53 (C_{quart.}); 141.68, 133.02, 131.76, 130.40, 130.19, 129.57, 129.28 (C-H); 21.48 (CH₃).

MS (EI): m/z (%): 285 (3) [M⁺+1], 284 (1) [M⁺], 220 (100), 205 (81), 193 (23), 139 (55), 129 (52), 102 (47), 91 (21), 76 (6), 65 (9).

Elementaranalyse: ber. für C₁₅H₁₂N₂ O₂S(%): C 63.36, H 4.25, N 9.85; gef.: C 63.42, H 4.15, N 9.63.

4.3.3 4-(Chinoxalin-2-carbonyl)-benzoesäure (96)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden in DMF (20 ml, wasserfrei) Chlorchinoxalin **6** (246 mg, 1.50 mmol), Natrium-*p*-tolylsulfinat (89 mg, 0.50 mmol), 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (DMI, 112 mg, 0.50 mmol)^[115], 4-Formylbenzoesäure (268 mg, 1.80 mmol) bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre vorgelegt und Natriumhydrid (43 mg, 1.80 mmol) zugesetzt. Nach 4 h wird aufgearbeitet und die Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:2) liefert 217 mg (52 %) **96** als gelben Feststoff mit Schmp. 129 °C.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 9.47 (s, 1 H, H-3; Hetaryl), 8.20-8.25 (m_c, 2 H; Hetaryl), 8.12-8.17 (m_c, 2 H, Hetaryl), 8.03-8.08 (m_c, 2 H, arom.), 7.87-7.93 (m_c, 2 H, arom.).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 192.06, 179.64 (C=O); 166.61, 148.10, 146.32, 145.08, 139.58 (C_{quart.}); 145.07, 132.60, 131.28, 130.93, 130.18, 129.61, 129.24 (C-H).

MS (EI): *m/z* (%): 278 (34) [M⁺], 250 (31), 233 (10), 223 (5), 205 (7), 149 (100), 129 (8), 121 (20), 102 (19), 91 (11), 82 (17), 76 (24), 67 (29).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 307 (4.08).

Elementaranalyse: ber. für C₁₆H₁₀N₂O₃ (%): C 69.06, H 3.62, N 10.07; gef.: C 69.23, H 3.81, N 10.26.

4.3.4 4-(Chinoxalin-2-carbonyl)-benzoesäure-methylester (97)

Gemäß der allgemeinen Vorschrift werden zu einer Lösung von Chlorchinoxalin **6** (246 mg, 1.50 mmol) in DMF (20 ml, wasserfrei) bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre Natrium-*p*-tolylsulfinat (89 mg, 0.50 mmol), 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (DMI, 112 mg, 0.50 mmol)^[115], 4-Formylbenzoesäure-methylester (295 mg, 1.80 mmol) und Natriumhydrid (43 mg, 1.80 mmol) gegeben und für 5 h auf 80 °C erwärmt. Die säulenchromatographische Aufarbeitung an Kieselgel

mit Cyclohexan/Essigester (2:1) ergibt **97** in einer Ausbeute von 294 mg (71 %) in Form eines hellgelben Feststoffs mit Schmp. 112 °C.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 9.47 (s, 1 H, H-3; Hetaryl), 8.08-8.14 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.94-7.99 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.77-7.84 (m_c, 2 H, arom.), 7.28-7.30 (m_c, 2 H, arom.), 2.35 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 192.98, 169.76 (C=O); 164.40, 147.98, 143.42, 140.51, 139.11 (C_{quart.}); 135.81, 134.16, 132.52, 131.22, 130.69, 130.27, 130.06 (C-H); 52.21 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 292 (36) [M⁺], 264 (6), 233 (14), 220 (79), 205 (39), 193 (8), 163 (100), 139 (28), 129 (43), 103 (60), 91 (20), 76 (17), 65 (10).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 319 (3.91).

Elementaranalyse: ber. für C₁₇H₁₂N₂O₃ (%): C 69.86, H 4.14, N 9.58; gef.: C 69.61, H 3.97, N 9.88.

4.3.5 1,4-Bis-(Chinoxalin-2-carbonyl)-benzol (**98**)

Abweichend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift wird Natriumhydrid (43 mg, 1.80 mmol) zu einer Lösung von Chlorchinoxalin **6** (246 mg, 1.50 mmol), Natrium-*p*-tolylsulfonat (89 mg, 0.50 mmol), 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (DMI, 112 mg, 0.50 mmol)^[115] und Terephthalaldehyd (121 mg, 0.90 mmol) in DMF (20 ml, wasserfrei) bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre gegeben. Die Aufarbeitung erfolgt nach 6 h durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:3) und erbringt 133 mg (38 %) **98** als gelben Feststoff mit Schmp. 103 °C.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 9.52 (s, 2 H, H-3, Hetaryl), 8.33 (m_c, 4 H, Hetaryl), 8.14-8.18 (m_c, 4 H, Hetaryl), 7.79-7.88 (m_c, 4 H, arom.).

MS (EI): m/z (%): 390 (68) [M^+], 362 (18), 334 (16), 278 (5), 261 (100), 247 (5), 233 (66), 205 (52), 159 (6), 129 (18), 102 (14), 77 (7).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 320 (4.03).

Elementaranalyse: ber. für $C_{24}H_{14}N_4O_2$ (%): C 73.84, H 3.61, N 14.35; gef.: C 73.62, H 3.79, N 14.26.

4.3.6 Pyridin-4-yl-chinoxalin-2-ylketon (99)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird zu einer Lösung von Chlorchinoxalin **6** (246 mg, 1.50 mmol), Natrium-*p*-tolylsulfonat (89 mg, 0.50 mmol), 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (DMI, 112 mg, 0.50 mmol)^[115] und 4-Pyridinaldehyd (192 mg, 1.80 mmol) in DMF (20 ml, wasserfrei) Natriumhydrid (43 mg, 1.80 mmol) bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre gegeben und 4h auf 80 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:3) werden 237 mg (67 %) **99** als Ausbeute in Form eines hellroten Feststoffs mit Schmp. 134 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.53 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.82–8.84 (m_c , 2 H, Pyridyl), 8.12–8.18 (m_c , 2 H, Hetaryl), 8.01–8.03 (m_c , 2 H, Pyridyl), 7.81–7.89 (m_c , 2 H, Hetaryl).

¹³C-NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 191.89 (C=O); 162.25, 142.20, 141.95, 139.55 ($C_{\text{quart.}}$); 151.53, 150.144.87, 132.86, 131.94, 128.94 (C-H).

MS (EI): m/z (%): 235 (100) [M^+], 207 (37), 180 (9), 146 (12), 129 (23), 118 (17), 106 (49), 91 (7), 78 (52), 63 (5), 51 (47).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 355 (3.74).

Elementaranalyse: ber. für $C_{14}H_9N_3O$ (%): C 71.48, H 3.86, N 17.86; gef.: C 71.76, H 3.51, N 17.45.

4.3.7 2-(4-Isopropylbenzoyl)-chinoxalin (100)

Nach der allgemeinen Vorschrift werden in DMF (20 ml, wasserfrei) Chlorchinoxalin **6** (246 mg, 1.50 mmol), Natrium-*p*-tolylsulfonat (89 mg, 0.50 mmol), 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (DMI, 112 mg, 0.50 mmol)^[115], 4-Isopropylbenzaldehyd (266 mg, 1.80 mmol) vorgelegt und Natriumhydrid (43 mg, 1.80 mmol) bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre zugegeben. Die Reaktion wird nach 3 h beendet. Die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (4:1) ergibt 298 mg (72 %) **100** als hellgelbes Öl.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 9.32 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.02-8.07 (m_c, 4 H, Hetaryl), 7.64-7.75 (m_c, 2 H, arom.), 7.25-7.28 (m_c, 2 H, arom.), 2.85 (sept., 1 H, CH), 1.16 (d, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 191.88 (C=O); 155.41, 149.01, 143.12, 140.45 (C_{quart.}); 145.41, 143.30, 133.36, 131.96, 131.67, 130.83, 130.47, 129.60 (C-H); 34.49 (CH); 23.75 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 276 (100) [M⁺], 233 (46), 218 (6), 247 (41), 129 (21), 119 (7), 102 (34), 91 (30), 77 (23).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 290 (4.08).

Elementaranalyse: ber. für C₁₈H₁₆N₂O (%): C 78.24, H 5.84, N 10.14; gef.: C 77.98, H 6.03, N 10.27.

4.3.8 2-(3,4-Methylenedioxybenzoyl)-chinoxalin (101)

Die Durchführung des Versuchs erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift. In DMF (20 ml, wasserfrei) werden Chlorchinoxalin **6** (246 mg, 1.50 mmol), Natrium-*p*-tolylsulfonat (89 mg, 0.50 mmol), 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (DMI, 112 mg, 0.50 mmol)^[115], 3,4-Methylenedioxybenzaldehyd (272 mg, 1.80 mmol) vorgelegt und Natriumhydrid (43 mg, 1.80 mmol) bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre zugesetzt. Nach 4 h

wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (4:1) gereinigt. **101** wird in einer Ausbeute von 329 mg (79 %) als hellgelbe Kristalle mit Schmp. 126 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 9.73 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.10-8.14 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.77-7.86 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.68-7.69 (m_c, 1 H, H-6', arom.), 7.31-7.32 (d, 1 H, H-2', arom.), 6.83-6.86 (d, 1 H, H-5', arom.), 6.03 (s, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 190.40 (C=O); 153.20, 151.28, 150.74, 145.50, 140.39 (C_{quart.}); 143.14, 131.97, 130.91, 130.08, 129.67, 129.15, 128.76 (C-H); 102.21 (CH₂).

MS (EI): *m/z* (%): 278 (47) [M⁺], 256 (36), 149 (100), 121 (21), 102 (13), 91 (10), 76 (9), 65 (27), 51 (8).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 336 (3.97).

Elementaranalyse: ber. für C₁₆H₁₀N₂O₃ (%): C 69.06, H 3.62, N 10.07; gef.: C 69.22, H 3.41, N 9.84.

4.3.9 2-[4-(Dimethylamino)-benzoyl]-chinoxalin (**102**)

Der Versuch wird entsprechend der allgemeinen Vorschrift durchgeführt. Chlorchinoxalin **6** (246 mg, 1.50 mmol), Natrium-*p*-tolylsulfonat (89 mg, 0.50 mmol), 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (DMI, 112 mg, 0.50 mmol)^[115], 4-(N,N-Dimethylamino)-benzaldehyd (269 mg, 1.80 mmol) werden in DMF (20 ml, wasserfrei) vorgelegt und Natriumhydrid (43 mg, 1.80 mmol) bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (4:1) gereinigt. **102** wird in einer Ausbeute von 353 mg (85 %) als orangefarbener Feststoff mit Schmp. 121 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 9.39 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.18-8.23 (m_c, 4 H, Hetaryl), 7.83-7.86 (m_c, 2 H, arom.), 6.73-6.75 (m_c, 2 H, arom.), 3.14 (s, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 189.70 (C=O); 156.27, 153.98, 142.90, 140.57 (C_{quart.}); 133.72, 131.17, 130.97, 130.31, 129.72, 129.41, 124.40, 115.81 (C-H); 40.10 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 277 (12) [M⁺], 146 (100), 118 (96), 91 (43).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 389 (3.97), 322 (4.13).

Elementaranalyse: ber. für C₁₇H₁₅N₃O (%): C 73.63, H 5.45, N 15.15; gef.: C 73.41, H 5.23, N 15.40.

4.3.10 2,3-Dibenzoylchinoxalin (103)

Abweichend von der allgemeinen Vorschrift werden in DMF (25 ml, wasserfrei) Dichlorchinoxalin **45**^[52a] (299 mg, 1.50 mmol), Natrium-*p*-tolylsulfinat (178 mg, 1.00 mmol), 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (DMI, 224 mg, 1.00 mmol), Benzaldehyd (382 mg, 3.60 mmol, frisch destilliert) vorgelegt und bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre Natriumhydrid (86 mg, 3.60 mmol) eingetragen. Anschließend wird 3 h auf 80 °C erwärmt. Der Rückstand wird einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:1.5) unterzogen. Das 2,3-Dibenzoylchinoxalin (**103**) fällt in einer Ausbeute von 223 mg (44 %) als farbloser Feststoff mit Schmp. 171 °C (Lit. ^[121b]: 170-171 °C), das 2-Benzoyl-1*H*-chinoxalin-2-on (**107**) mit 45 mg (12 %) in Form eines farblosen Feststoffs mit Schmp. 120 °C an.

2,3-Dibenzoylchinoxalin (103)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.13–8.16 (m_c, 2 H, arom.), 8.01–8.05 (m_c, 4 H, Hetaryl), 7.83–7.86 (m_c, 2 H, arom.), 7.54–7.57 (m_c, 2 H, arom.), 7.41–7.46 (m_c, 4 H, arom.).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 192.75 (C=O); 152.01 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, C-2, C-3); 140.24, 135.17, 131.39, 128.68 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 134.15, 132.33, 131.08, 129.99, 129.48, 128.54 (C-H).

MS (EI): m/z (%): 339 (7) [$\text{M}^+ + 1$], 338 (40) [M^+], 310 (4), 233 (16), 205 (2), 105 (100), 77 (48), 51 (8).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{max} (lg ϵ) = 266 (4.66).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (%): C 78.09, H 4.17, N 8.28; gef.: C 78.33, H 4.36, N 8.11.

2-Benzoyl-1*H*-chinoxalin-2-on (**107**)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 11.07 (br.s, 1 H, NH), 8.19-8.26 (m_c , 4 H, Hetaryl), 6.97–7.02 (m_c , 5 H, arom.).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 200.68 (C=O); 163.41 ($\text{C}_{\text{quart.}}$, C-2); 156.19, 132.23, 133.45, 131.23 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 129.78, 128.99, 127.86, 123.45, 122.54, 122.91, 115.01 (C-H)

MS (EI): m/z (%): 250 (38) [M^+], 249 (100), 170 (8), 161 (45), 148 (1), 133 (70), 120 (7), 105 (61), 91 (20), 77 (49), 63 (21).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (%): C 71.99, H 4.03, N 11.19; gef.: C 72.23, H 4.33, N 11.04.

4.3.11 2,3-Bis-[4-(methoxycarbonyl)-benzoyl]-chinoxalin (**104**)

Abweichend von der allgemeinen Vorschrift wird zu einer Lösung von Dichlorchinoxalin **45**^[52a] (299 mg, 1.50 mmol), Natrium-*p*-tolylsulfonat (178 mg, 1.00 mmol), 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (DMI, 224 mg, 1.00 mmol), 4-Formylbenzoesäure-methylester (590 mg, 3.60 mmol) in DMF (25 ml, wasserfrei) Natriumhydrid (86 mg, 3.60 mmol) bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre gegeben. Die Reaktion wird nach 5 h aufgearbeitet. Nach der Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:3) werden 211 mg (31 %) des Chinoxalins **104** als blassgelbe Kristalle mit Schmp. 194 °C und 37 mg (8 %) 4-(3,4-Dihydro-3-oxo-

chinoxalin-2-carbonyl)-benzoesäure-methylester (**108**) als beigefarbene Kristalle mit Schmp. 131 °C erhalten.

2,3-Bis[4-(methoxycarbonyl)-benzoyl]-chinoxalin (**104**)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.88–7.92 (m_c, 4 H, arom.), 7.73–7.76 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.51–7.54 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.34–7.42 (m_c, 4 H, arom.), 3.87 (s, 6 H, CH₃).

MS (FD): m/z (%): 454 (100) [M⁺], 439 (23), 228 (49).

MS (EI): m/z (%): 454 (5) [M⁺], 308 (22), 293 (6), 249 (20), 221 (6), 194 (6), 103 (100), 149 (12), 135 (28), 126 (14), 104 (32), 90 (43), 76 (30).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 261 (4.64).

Elementaranalyse: ber. für C₂₆H₁₈N₂O₆ (%): C 68.72, H 3.99, N 6.16; gef.: C 68.45, H 4.21, N 6.34.

4-(3,4-Dihydro-3-oxo-chinoxalin-2-carbonyl)-benzoesäure-methylester (**108**)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 11.93 (br.s, 1 H, NH), 8.12 (m_c, 4 H, Hetaryl), 7.07–7.16 (m_c, 4 H, arom.), 3.90 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 203.68 (C=O); 166.49 (CO₂Me); 165.54 (C_{quart.}, C-2); 155.10, 137.63, 134.72, 133.08 (C_{quart.}); 129.54, 129.29, 128.01, 125.52, 125.41, 122.91, 115.08 (C-H); 52.42 (CH₃).

MS (EI): m/z (%): 308 (13) [M⁺], 249 (6), 162 (100), 134 (79), 106 (66), 91 (20), 79 (45), 63 (21).

Elementaranalyse: ber. für C₁₇H₁₂N₂O₄ (%): C 66.23, H 3.92, N 9.09; gef.: C 66.58, H 4.16, N 8.88.

4.3.12 2,3-Bis-(4-isopropylbenzoyl)-chinoxalin (105)

Abweichend von der allgemeinen Vorschrift werden in DMF (25 ml, wasserfrei) Dichlorchinoxalin **45**^[52a] (299 mg, 1.50 mmol), Natrium-*p*-tolylsulfonat (178 mg, 1.00 mmol), 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (DMI, 224 mg, 1.00 mmol), 4-Isopropylbenzaldehyd (532 mg, 3.60 mmol) eingebracht und bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre Natriumhydrid (86 mg, 3.60 mmol) zugegeben. Nach 6 h erfolgt die Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:1). Es werden 388 mg (61 %) **105** als blassgelber Feststoff mit Schmp. 218 °C isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.20–8.23 (m_c, 2 H, Hetaryl), 8.03–8.06 (m_c, 4 H, arom.), 7.89–7.92 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.34–7.37 (m_c, 4 H, arom.), 2.99 (sept., 2 H, CH), 1.31 (d, 6 H, CH₃), 1.28 (d, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 192.29 (C=O); 155.65, 152.38 (C_{quart.}, C-2, C-3); 140.15, 133.06 (C_{quart.}); 131.93, 131.59, 131.26, 129.86, 126.74 (C-H); 34.48 (CH); 23.64 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 423 (13) [M⁺+1], 422 (40) [M⁺], 275 (8), 233 (2), 147 (100), 119 (5), 105 (3).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 295 (3.94).

Elementaranalyse: ber. für C₂₈H₂₆N₂O₂ (%): C 79.59, H 6.20, N 6.63; gef.: C 79.29, H 5.98, N 6.43.

4.3.13 2,3-Bis-(3,4-methylenedioxybenzoyl)-chinoxalin (106)

In Abänderung der allgemeinen Vorschrift wird Natriumhydrid (86 mg, 3.60 mmol) zu einer Lösung von Dichlorchinoxalin **45**^[52a] (299 mg, 1.50 mmol), Natrium-*p*-tolylsulfonat (178 mg, 1.00 mmol), 1,3-Dimethylimidazoliumiodid (DMI, 224 mg, 1.00 mmol) und 3,4-Methylenedioxybenzaldehyd (544 mg, 3.60 mmol) in DMF (25 ml, wasserfrei) bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre gegeben. Nach 6 h wird die Reaktion beendet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit

Cyclohexan/Essigester (2:1) aufgearbeitet. 434 mg (68 %) **106** in Form blassgelber Kristalle mit Schmp. 244 °C werden erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 8.25–8.28 (m_c, 2 H, H-5, H-8, Hetaryl), 8.06–8.10 (m_c, 2 H, H-6, H-7, Hetaryl), 7.63–7.67 (dd, 2 H, arom.), 7.53 (s, 2 H, arom.), 7.07–7.10 (dd, 2 H, arom.), 6.21 (d, 4 H, CH₂).

MS (EI): *m/z* (%): 426 (17) [M⁺], 277 (6), 149 (79), 131 (40), 91 (27), 65 (100).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 359 (3.88).

Elementaranalyse: ber. für C₂₄H₁₄N₂O₆ (%): C 67.61, H 3.31, N 6.57; gef.: C 67.63, H 3.51, N 6.30.

4.4 Darstellung der α , β -ungesättigten Carbonyl-Chinoxaline 111-117

4.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Chinoxaline 111-117

In Ethanol (3.0 ml, wasserfrei) wird 2-Acetylchinoxalin (**109**)^[121] (172 mg, 1.00 mmol) gelöst und bei -10 °C 1.05 mmol das Aldehyd unter Rühren zugegeben. Anschließend wird bei dieser Temperatur Base (ethanol. KOH (10 %); Piperidin; 0.40 mmol) zugetropft. Nach weiterem Rühren der Lösung bei 0 °C für 1h wird langsam auf Raumtemperatur erwärmen und 6 - 18h reagieren lassen. Während der Reaktionszeit bzw. durch Einengen der Lösung scheidet sich ein Feststoff ab, der nach Filtrieren der Lösung durch Umkristallisation mit Ethanol/Essigester oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester gereinigt wird.

4.4.2 1-(Chinoxalin-2-yl)-3-phenyl-prop-2-enon (111)

Gemäß der allgemeinen Vorschrift wird 2-Acetylchinoxalin (**109**) (172 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (3.0 ml, wasserfrei) gelöst und nach dem Abkühlen auf -10 °C Benzaldehyd (111 mg, 1.05 mmol) unter Rühren zugegeben. Bei dieser Temperatur wird ethanol. KOH (10 %, (224 mg, 0.40 mmol) zugetropft. Nach 6 h wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (5:1) aufgearbeitet. Die Reinigung des Rohprodukts liefert **111** in einer Ausbeute von 164 mg (63 %) als beigefarbene Kristalle mit Schmp. 171-172 °C (Lit. ^[124]:173 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.59 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.34 (d, 1 H, ³*J* = 16.06 Hz), 8.19-8.22 (m_c, 1 H, H-8; Hetaryl), 8.12-8.15 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.97 (d, 1 H, ³*J* = 16.06 Hz), 7.81-7.85 (m_c, 2 H, H-6, H-7, Hetaryl), 7.70-7.73 (m_c, 2 H, arom.), 7.29-7.40 (m_c, 3 H, arom.).

MS (EI): *m/z* (%): 260 (100) [M⁺], 231 (95), 204 (6), 131 (84), 03 (88), 84 (8), 77 (59), 51 (14).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 332 (4.08).

Elementaranalyse: ber. für C₁₇H₁₂N₂O (%): C 78.44, H 4.65, N 10.76; gef.: C 78.59, H 4.37, N 10.49.

4.4.3 1-(Chinoxalin-2-yl)-3-(4-formylphenyl)-prop-2-enon (112)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird zu einer Lösung von 2-Acetylchinoxalin (**109**) (172 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (3.0 ml, wasserfrei) bei -10 °C Terephthaldehyd (141 mg, 1.05 mmol) unter Rühren gegeben. Bei dieser Temperatur wird Piperidin (34 mg, 0.40 mmol) zugetropft. Nach 17 h wird der Feststoff aus Cyclohexan/Essigester (2:1) mit Aktivkohle umkristallisiert. Es werden 167 mg (58 %) **112** als gelber Feststoff mit Schmp. 219 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.02 (s, 1 H, CHO), 9.59 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.45 (d, 1 H, 3J = 16.09 Hz), 8.20-8.22 (m_c, 2 H, arom.), 8.14-8.17 (m_c, 2 H, H-5, H-8, Hetaryl), 7.98 (d, 1 H, 3J = 16.05 Hz), 7.87-7.90 (m_c, 2 H, H-6, H-7, Hetaryl), 7.81-7.85 (m_c, 2 H, arom.).

MS (EI): m/z (%): 288 (73) [M^+], 259 (45), 159 (16), 130 (36), 103 (10), 77 (55).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 324 (4.18).

Elementaranalyse: ber. für C₁₈H₁₂N₂O₂ (%): C 74.99, H 4.20, N 9.72; gef.: C 74.75, H 4.01, N 9.48.

4.4.4 1-(Chinoxalin-2-yl)-3-[4-(methoxycarbonyl)-phenyl]-prop-2-enon (113)

Nach der allgemeinen Vorschrift wird 2-Acetylchinoxalin (**109**) (172 mg, 1.00 mmol), gelöst in Ethanol (3.0 ml, wasserfrei), mit 4-Formylbenzaldehyd (172 mg, 1.05 mmol) bei -10 °C unter Rühren versetzt. Nach Zugabe von Piperidin (34 mg, 0.40 mmol) bei dieser Temperatur wird 18 h gerührt. Der Feststoff wird durch Umkristallisation aus Cyclohexan/Essigester (4:1) mit Aktivkohle gereinigt. 142 mg (46 %) **113** als weißlich-gelber Feststoff mit Schmp. 191 °C werden erhalten..

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.65 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.48 (d, 1 H, 3J = 16.14 Hz), 8.28-8.30 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 8.20-8.22 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 8.11-8.14 (m_c, 2 H, arom.), 8.04 (d, 1 H, 3J = 16.09 Hz), 7.89-7.94 (m_c, 2 H, H-6, H-7, Hetaryl), 7.79-7.86 (m_c, 2 H; arom.), 3.96 (s, 3 H, CH₃).

MS (EI): m/z (%): 318 (100) [M^+], 289 (82), 275 (19), 259 (7), 231 (32), 204 (3), 189 (19), 157 (6), 145 (31), 130 (53), 115 (17), 102 (55), 91 (12), 76 (14), 56 (36).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 326 (4.33).

Elementaranalyse: ber. für C₁₉H₁₄N₂O₃ (%): C 71.69, H 4.43, N 8.80; gef.: C 71.38, H 4.12, N 9.07.

4.4.5 1-(Chinoxalin-2-yl)-3-(4-isopropylphenyl)-prop-2-enon (114)

Der Versuch wird gemäß der allgemeinen Vorschrift durchgeführt. Zu einer Lösung von 2-Acetylchinoxalin (**109**) (172 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (3.0 ml, wasserfrei) wird 4-Isopropylbenzaldehyd (155 mg, 1.05 mmol) bei -10 °C unter Rühren gegeben. Bei dieser Temperatur wird ethanol. KOH (10 %, (224 mg, 0.40 mmol) zugetropft und 3 h reagieren lassen. Die Reinigung durch Umkristallisation aus Cyclohexan/Essigester (2:1) mit Aktivkohle ergibt 208 mg (69 %) **114** als blassgelben Feststoff mit Schmp. 187 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.57 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.28 (d, 1 H, 3J = 16.05 Hz), 8.17-8.20 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 8.10-8.13 (m_c, 1 H, H-5, Hetaryl), 7.95 (d, 1 H, 3J = 16.03 Hz), 7.77-7.84 (m_c, 2 H, H-6, H-7, Hetaryl), 7.62-7.65 (m_c, 2 H, arom.), 7.23-7.26 (m_c, 2 H, arom.), 2.86 (sept., 1 H, CH), 1.20 (d, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 188.90 (C=O); 152.61, 147.60, 143.79, 141.11, 132.67 (C_{quart.}); 145.93, 144.35, 132.19, 130.79, 130.59, 129.55, 129.31, 127.25, 119.35 (C-H); 34.32 (CH); 23.89 (CH₃).

MS (EI): m/z (%): 301 (100) [M⁺], 286 (10), 272 (43), 258 (27), 230 (55), 172 (17), 130 (84), 114 (5), 103 (7).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 343 (4.37).

Elementaranalyse: ber. für C₂₀H₁₈N₂O (%): C 79.44, H 6.00, N 9.26; gef.: C 79.23, H 6.16, N 9.31.

4.4.6 1-(Chinoxalin-2-yl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-prop-2-enon (115)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird 3,4-Methylenedioxybenzaldehyd (158 mg, 1.05 mmol) bei -10 °C unter Rühren zu einer Lösung von 2-Acetylchinoxalin (**109**) (172 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (3.0 ml, wasserfrei) gegeben. Nach dem Zutropfen von Piperidin (34 mg, 0.40 mmol) bei dieser Temperatur wird 15 h gerührt. Die Reinigung

des Feststoffs erfolgt durch Umkristallisation aus Cyclohexan/Diethylether (1:1) mit Aktivkohle und liefert 201 mg (66 %) **115** als blassgelben Feststoff mit Schmp. 206 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.58 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.17-8.21 (m_c, 1 H, H-8, Hetaryl), 8.13 (d, 1 H, ³*J* = 15.89 Hz), 8.09-8.11 (m_c, 1 H, H-5, arom.), 7.88 (d, 1 H, ³*J* = 15.84 Hz), 7.77-7.85 (m_c, 2 H, H-6, H-7, Hetaryl), 7.25 (s, 1 H, H-2', arom.), 7.15-7.19 (m_c, 1 H, H-5', arom.), 6.79-6.82 (m_c, 1 H, H-6', arom.), 5.86 (s, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 188.66 (C=O); 150.44, 148.57, 147.58, 143.81, 141.09 (C_{quart.}); 145.62, 144.33, 132.16, 130.80, 130.56, 129.54, 129.24, 126.54, 118.29 (C-H); 101.83 (CH₂).

MS (EI): *m/z* (%): 305 (20) [M⁺+1], 304 (100) [M⁺], 276 (26), 275 (46), 175 (74), 155 (41), 130 (31), 117 (24), 102 (10), 89 (13), 76 (9).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 305 (4.14), 381 (4.19).

Elementaranalyse: ber. für C₁₈H₁₂N₂O₃ (%): C 71.05, H 3.97, N 9.21; gef.: C 70.87, H 4.14, N 9.03.

4.4.7 1-(Chinoxalin-2-yl)-5-phenyl-penta-2,4-dienon (**116**)

Die Durchführung der Reaktion erfolgt gemäß der allgemeinen Vorschrift. Eine Lösung von 2-Acetylchinoxalin (**109**) (172 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (3.0 ml, wasserfrei) wird mit Zimtaldehyd (139 mg, 1.05 mmol) bei -10 °C unter Rühren versetzt. Danach wird Piperidin (34 mg, 0.40 mmol) langsam zugetropft und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung geschieht durch Umkristallisation mit Aktivkohle aus Cyclohexan/Essigester (1:1) und ergibt 208 mg (73 %) **116** als gelben Feststoff mit Schmp. 182 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.52 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.09-8.13 (m_c, 2 H, H-8, H-5, Hetaryl), 7.88 (d, 1 H, ³*J* = 15.98 Hz), 7.82-7.83 (m_c, 1 H, H-6, Hetaryl), 7.79-7.81

(d, 1 H, $^3J = 15.93$ Hz), 7.77-7.78 (m_c, 1 H, H-7, Hetaryl), 7.44-7.47 (m_c, 2 H, arom.), 7.28-7.31 (m_c, 3 H, arom.), 7.18 (d, 1 H, $^3J = 16.04$ Hz), 7.04-7.08 (d, 1 H, $^3J = 16.10$ Hz).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 188.86$ (C=O); 147.52, 143.29, 141.10, 136.15 (C_{quart.}); 145.80, 144.26, 143.76, 132.18, 130.81, 130.59, 129.59, 129.56, 129.02, 127.57, 127.34, 123.88 (C-H).

MS (EI): m/z (%): 285 (23) [$\text{M}^+ + 1$], 268 (7), 256 (39), 230 (1), 208 (8), 180 (34), 157 (57), 129 (100), 11 (10), 103 (15), 91 (1), 77 (6).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{max} (lg ϵ) = 365 (4.49), 299 (4.28).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (%): C 79.70, H 4.93, N 9.78; gef.: C 79.61, H 4.69, N 9.51.

4.4.8 1-(Chinoxalin-2-yl)-5-[4-(dimethylamino)-phenyl]-penta-2,4-dienon (**117**)

Nach der allgemeinen Vorschrift wird zu 2-Acetylchinoxalin (**109**) (172 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (3.0 ml, wasserfrei) 4-(N,N-Dimethylamino)-zimtaldehyd (185 mg, 1.05 mmol) bei -10°C unter Rühren gegeben. Bei dieser Temperatur wird anschließend Piperidin (34 mg, 0.40 mmol) langsam zugetropft und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus Cyclohexan/Essigester (4:1) mit Aktivkohle gereinigt und 154 mg (47 %) **117** als roter Feststoff mit Schmp. 213°C erhalten.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.62$ (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.19-8.21 (m_c, 2 H, H-8, H-5, Hetaryl), 7.82-7.89 (m_c, 2 H, H-6, H-7, Hetaryl), 7.44-7.47 (m_c, 2 H, arom.), 7.41-7.43 (m_c, 1 H), 7.35 (m_c, 1 H), 7.03-7.06 (m_c, 1 H), 6.67-6.71 (m_c, 2 H, arom.), 6.50-6.58 (dd, 1 H), 3.05 (s, 3 H, CH_3), 3.03 (s, 3 H, CH_3).

MS (EI): m/z (%): 329 (100) [M^+], 300 (8), 200 (20), 181 (9), 172 (86), 157 (24), 129 (37), 116 (6), 102 (35).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{max} (lg ϵ) = 474 (4.48), 316 (4.23).

Elementaranalyse: ber. für C₂₁H₁₉N₃O (%): C 76.57, H 5.81, N 12.76; gef.: C 76.44, H 5.68, N 12.96.

4.4.9 1-(Chinoxalin-2-yl)-3,5-diphenyl-penta-1,5-dion (**120**)

Gemäß der allgemeinen Vorschrift wird zu 2-Acetylchinoxalin (**109**) (172 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (3.0 ml, wasserfrei) Benzylidenacetophenon (218 mg, 1.05 mmol) bei -10 °C unter Rühren gegeben. Bei dieser Temperatur wird ethanol. KOH (10 %, (224 mg, 0.40 mmol) zugetropft und 15 h gerührt. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus Cyclohexan/Diethylether (1:1) mit Aktivkohle gereinigt und ergibt 136 mg (36 %) **120** als farblosen Feststoff mit Schmp. 116 °C.

Bei Verwendung von Triethylamin (40 mg, 0.40 mmol) anstelle von ethanol. KOH (10 %) wird nach 4 h Reaktion **120** in 103 mg (27 %) Ausbeute erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.39 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.13–8.15 (m_c, 2 H, H-5, H-8, Hetaryl), 7.92–7.94 (m_c, 2 H, H-2', H-6', arom.), 7.87 (m_c, 2 H, H-6, H-7, Hetaryl), 7.53 (m_c, 1 H, H-4', arom.), 7.41–7.44 (m_c, 2 H, H-3', H-5', arom.), 7.35–7.37 (m_c, 2 H, H-2'', H-6'', arom.), 7.27–7.28 (m_c, 2 H, H-3'', H-5'', arom.), 7.16 (m_c, 1 H, H-4'', arom.), 4.17–4.20 (m_c, 1 H, CH), 3.89–3.94 (dd, 1 H, CH₂, ³*J* = 17.03 Hz), 3.69–3.74 (dd, 1 H, CH₂, ³*J* = 17.04 Hz), 3.49–3.55 (dd, 1 H, CH₂, ³*J* = 16.68 Hz), 3.40–3.45 (dd, 1 H, CH₂, ³*J* = 16.68 Hz).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 200.22 (C=O, Hetaryl); 198.43 (C=O, Aryl.); 146.50 (C-2); 144.06 (C-4); 143.99 (C-1'', C_{quart.}); 143.30 (C-3); 140.99 (C-9); 137.10 (C-1', C_{quart.}); 133.05, 132.10, 131.54, 130.55, 130.49, 130.03, 129.48, 128.65, 128.60, 127.57, 126.72 (C-H); 45.16 (CH₂); 43.82 (CH₂); 36.92 (CH).

MS (EI): *m/z* (%): 380 (52) [M⁺], 362 (13), 275 (42), 161 (12), 157 (11), 144 (8), 129 (83), 105 (100), 77 (76), 51 (7).

Elementaranalyse: ber. für C₂₅H₂₀N₃O₂ (%): C 78.93, H 5.30, N 7.36; gef.: C 78.74, H 5.14, N 7.55.

4.4.10 1-(Chinoxalin-2-yl)-3,7-diphenyl-hept-6-en-1,5-dion (**121**)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird Dibenzylidenacetone (246 mg, 1.05 mmol) zu einer Lösung von 2-Acetylchinoxalin (**109**) (172 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (3.0 ml, wasserfrei) bei -10 °C unter Rühren gegeben. Anschließend wird mit ethanol. KOH (10 %, (224 mg, 0.40 mmol) bei dieser Temperatur versetzt und die Reaktion 18 h fortgeführt. Der Niederschlag wird aus Cyclohexan/Diethylether (1:1) mit Aktivkohle umkristallisiert und in 105 mg (23 %) Ausbeute **121** als farbloser Feststoff mit Schmp. 91 °C erhalten.

Triethylamin (40 mg, 0.40 mmol) anstelle von ethanol. KOH (10 %) liefert **121** in 46 mg (11 %) Ausbeute nach 4 h Reaktion.

Versuche unter analogen Bedingungen von Acetylchinoxalin **109** mit Acetophenon oder Benzylidenacetone ließen keine Reaktionen erkennen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.01 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.46–8.52 (m_c, 1 H, Hetaryl), 8.16–8.19 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.91–7.94 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.73 (d, 1 H, ³J = 15.95 Hz), 7.47–7.55 (m_c, 5 H, arom.), 7.21–7.27 (m_c, 5 H, arom.), 7.07 (d, 1 H, ³J = 15.91 Hz), 3.91 (m_c, 1 H, CH), 3.60 (dd, 1 H, CH₂), 3.21 (dd, 1 H, CH₂), 2.86–3.05 (m_c, 2 H, CH₂).

MS (EI): *m/z* (%): 406 (51) [M⁺], 388 (8), 302 (14), 274 (13), 245 (17), 234 (79), 220 (6), 205 (18), 191 (9), 169 (8), 158 (16), 149 (11), 130 (100), 117 (22), 103 (96), 91 (43), 77 (92), 51 (9).

Elementaranalyse: ber. für C₂₇H₂₂N₂O₂ (%): C 79.78, H 5.46, N 6.89; gef.: C 79.98, H 5.72, N 6.69.

4.4.11 2-(Chinoxalin-2-yl)-4-methyl-pyrrolo[1,2-*a*]chinoxalin (124)

Zu einer Lösung von 2-Acetylchinoxalin (**109**) (172 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (3.0 ml absol.) wird bei $-5 - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Inertgasatmosphäre TiCl_4 (190 mg, 1.00 mmol) in Dichloromethan (1.0 ml absol.) gegeben. Anschließend wird eine Mischung von Acetophenon (120 mg, 1.00 mmol) und Triethylamin (202 mg, 2.00 mmol) in Dichlormethan (3.0 ml absol.) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugesetzt. Nach einer 1 h Rühren wird auf Raumtemperatur erwärmen und 24 h unter Ausschluß von Tageslicht reagieren lassen. Danach wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser (5.0 ml) beendet, die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, im Vakuum eingeeengt und durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (4:1) gereinigt. Es werden 94 mg (31 %) **124** in Form eines zitronengelben Feststoffs mit Schmp. $139\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhalten.

Wird die Versuchsdurchführung dahingehend abgeändert, dass eine Mischung von **109** (172 mg, 1.00 mmol) und Triethylamin (202 mg, 2.00 mmol) einer Suspension von Acetophenon (120 mg, 1.00 mmol) und TiCl_4 (190 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan zugesetzt wird, so kann **124** in einer von Ausbeute von 86 mg (28 %) isoliert werden.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.05$ (s, 1 H, H-3), 8.81 (s, 1 H, H-3'), 8.03 (m_c, 1 H, H-5), 8.01 (m_c, 1 H, H-8), 7.90–7.91 (m_c, 1 H, H-8'), 7.74–7.75 (m_c, 2 H, H-6, H-7), 7.46–7.47 (m_c, 1 H, H-5'), 7.33 (m_c, 1 H, H-7'), 7.12 (m_c, 1 H, H-6'), 7.00 (s, 1 H, H-2'', Pyrrol), 2.48 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.58$ (C-2); 145.48 (C-3); 144.51 (C-3'); 141.92 (C-9); 141.42 (C-4); 137.69 (C-9'); 130.84 (C-6); 130.40 (C-8'); 130.19 (C-6, C-7); 129.67 (C-5, C-8); 129.49 (C-4'); 128.79 (C-2'); 126.86 (C-6'); 125.59 (C-7'); 121.44 (C-2'', Pyrrol); 118.87 (C-4'', Pyrrol); 117.44 (C-5'); 10.40 (CH_3).

MS (EI): m/z (%): 310 (100) [M^+], 309 (92), 282 (6), 267 (1), 206 (13), 173 (5), 154 (9), 129 (10), 102 (15), 76 (7).

Elementaranalyse: ber. für C₂₀H₁₄N₄ (%): C 77.40, H 4.55, N 18.05; gef.: C 77.59, H 4.27, N 17.78.

4.4.12 Versuche zur Kondensation von 2,3-Diacetylchinoxalin (110) mit Benzaldehyd

4.4.12.1 3-Methyl-cyclopenta[*b*]chinoxalin-1-on (128)

Abweichend von der allgemeinen Vorschrift werden 2,3-Diacetylchinoxalin (**110**) (214 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (3.0 ml, wasserfrei) gelöst und nach dem Abkühlen auf -10 °C Benzaldehyd (223 mg, 2.10 mmol; frisch destilliert) unter Rühren zugegeben. Bei dieser Temperatur wird anschließend ethanol. KOH (10 %, 448 mg, 0.80 mmol) zugetropft. Nach 3 h wird überschüssiges Ethanol im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:1) gereinigt. Es werden 14 mg (7 %) **128** in Form eines gelben Feststoffs mit Schmp. 226 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.06-8.13 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.77-7.86 (m_c, 2 H, Hetaryl), 6.84 (s, 1 H, H-2), 2.79 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 208.38 (C=O); 149.73, 143.89, 141.13 (C_{quart.}); 132.33, 130.85, 130.58, 129.47 (C-H); 27.32 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 196 (96) [M⁺], 181 (16), 168 (76), 158 (7), 143 (100), 130 (5), 116 (52), 102 (19), 90 (34), 76 (14), 63 (12).

Elementaranalyse: ber. für C₁₂H₈N₂O (%): C 73.46, H 4.11, N 14.28; gef.: C 73.76, H 4.30, N 14.08.

4.4.12.2 2,3-Bis-[1-(trimethylsiloxy)-ethenyl]-chinoxalin (**129**)

Zu einer Lösung von Allyltrimethylsilan (342 mg, 3.00 mmol) in Dichlormethan (3.0 ml absol.) wird Trifluormethansulfonsäure (450 mg, 3.00 mmol) bei -5 - 0°C unter Inertgasatmosphäre gegeben und 20 min. gerührt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend Triethylamin (404 mg, 4.00 mmol) und 2,3-Diacetylchinoxalin (**110**) (214 mg, 1.00 mmol) zugesetzt. Nach 20 min. Rühren wird die Reaktion beendet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Dichlormethan (4:1) gereinigt. Die Ausbeute an Silylenolether **129** beträgt 326 mg (91 %) zähflüssiges rotes Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.06-8.13 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.80-7.86 (m_c, 2 H, Hetaryl), 2.70 (s, 4 H, CH₂), 0.04 (s, 9 H, CH₃), 0.06 (s, 9 H, CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 360 (814) [M⁺+2], 358 (23) [M⁺], 289 (8), 287 (77), 273 (100), 246 (5), 244 (35), 231 (19), 229 (57), 214 (66), 199 (12), 186 (7), 172 (34), 157 (1), 144 (25), 130 (84), 102 (7), 78 (20), 43 (21).

Elementaranalyse: ber. für C₁₈H₂₈N₂O₂Si₂ (%): C 59.95, H 7.83, N 7.77; gef.: C 60.17, H 7.58, N 7.53.

4.4.12.3 Umsetzung von 2,3-Bis-[1-(trimethylsiloxy)ethenyl]-chinoxalin (**129**) mit Benzaldehyd

Zu einer Lösung von Benzaldehyd (223 mg, 2.10 mmol, frisch destilliert) und TiCl₄ (400 mg, 2.10 mmol) in Dichloromethan (3.0 ml absol.) wird bei -5 - 0°C unter Inertgasatmosphäre 2,3-Bis[1-(trimethylsiloxy)ethenyl]-chinoxalin (**129**) (358 mg, 1.00 mmol) in Dichlormethan (3.0 ml, absol.) gegeben. Die Reaktion wird bei dieser Temperatur 8 h gerührt und anschließend durch die Zugabe von Wasser (5.0 ml) beendet. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄

wird das Dichlormethan abdestilliert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (4:1) gereinigt. Es werden 71 mg (33 %) **110** isoliert.

4.5 Synthese der Alkinylchinoxaline 131-137

4.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Kupplungsreaktion von Chlorchinoxalinen mit Alkinen

Zu einer Lösung von Chlorchinoxalin (**45**^[52a] bzw. **130**^[135]) (1.00 mmol) in Acetonitril (4.0 ml absol.) werden Pd(OAc)₂ (23 mg, 0.10 mmol), Triphenylphosphin (53 mg, 0.20 mmol) und Kupferiodid (19 mg, 0.10 mmol) in Acetonitril (1.5 ml absol.) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Anschließend erfolgt die Zugabe von Triethylamin (1.21 g, 12.0 mmol) und Alkin (1.20 mmol). Nach 1 - 6 h bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abdestilliert und Wasser (3.0 ml) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 15 ml) extrahiert und die organische Phase nach dem Abtrennen über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester.

4.5.2 3-Chlor-2-(2-phenylethynyl)-chinoxalin (**131**)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift wird zu einer Lösung von 2,3-Dichlorchinoxalin (**45**) (199 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (4.0 ml absol.) eine Mischung von Pd(OAc)₂ (23 mg, 0.10 mmol), Triphenylphosphin (53 mg, 0.20 mmol) und Kupferiodid (19 mg, 0.10 mmol) in Acetonitril (1.5 ml, absol.) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Danach werden Triethylamin (1.21 g, 12.0 mmol) und Phenylacetylen (121 mg, 1.20 mmol) zugesetzt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (4:1) gereinigt. 227 mg

(86 %) **131** mit Schmp. 91 °C (Lit. ^[137a]: 91- 92 °C) und 21 mg (6 %) **136** mit Schmp. 131-132 °C (Lit. ^[137a]: 128-130 °C) in Form beigefarbener Kristalle werden erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.96–7.99 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.87–7.88 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.59–7.67 (m_c, 4 H), 7.30–7.33 (m_c, 3 H, arom.).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 148.11 (C-2); 140.80, 140.40, 138.66, 135.40, 135.32 (C_{quart.}); 132.59, 131.50, 131.03, 130.79, 130.26, 129.29, 128.95, 128.68 (C-H); 97.27 (C-1; Alkynyl), 85.62 (C-2; Alkynyl).

MS (EI): m/z (%): 266 (30) [M⁺+2], 264 (90) [M⁺], 229 (100), 202 (5), 127 (16), 102 (29), 88 (31), 75 (17), 51 (9).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 305 (4.16); 325 (4.17), 327 (4.18); 366 (4.17).

Elementaranalyse: ber. für C₁₆H₉N₂Cl (%): C 72.60, H 3.43, N 10.58; gef.: C 72.85, H 3.31, N 10.22.

4.5.3 3-Chlor-2-(2-triisopropylsilylethynyl)-chinoxalin (**132**)

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift wird die Katalysatormischung einer Lösung von 2,3-Dichlorchinoxalin (**45**) (199 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (4.0 ml absol.) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre zugesetzt. Anschließend erfolgt die Zugabe von Triethylamin (1.21 g, 12.0 mmol) und Triisopropylsilylactylen (218 mg, 1.20 mmol). Die Reaktion wird nach 4 h beendet, das Lösungsmittel bis zur Trockene abdestilliert und entsprechend den allgemeinen Aufarbeitungsschritten verfahren. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel mit Cyclohexan/Dichlormethan (1:1) liefert 272 mg (79 %) **132** und 25 mg (5 %) **137**^[137b] als farblos-gelbliche Öle.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.98-8.00 (m, 1 H, Hetaryl), 7.88-7.91 (m, 1 H, Hetaryl), 7.65-7.67 (m, 2 H, Hetaryl), 1.33 (sept., 3 H, CH), 1.09 (d, 18 H, CH₃).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 148.46, 140.82, 140.51 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 135.49, 130.77, 129.11, 128.37, 127.83 (C-H), 102.22 (C-1; Alkynyl), 98.97 (C-2; Alkynyl), 18.46 (CH), 11.64 (CH_3).

MS (EI): m/z (%): 346 (11) [$\text{M}^+ + 2$], 344 (33) [M^+], 303 (44), 301 (100), 273 (10), 261 (29), 259 (70), 233 (7), 231 (6), 195 (15), 181 (11), 153 (7), 129 (9), 117 (13), 103 (35), 93 (14), 79 (5).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 339 (4.22); 355 (4.23).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{SiCl}$ (%): C 66.16, H 7.30, N 8.12; gef.: C 66.39, H 7.34, N 7.89.

4.5.4 3-Chlor-2-(3-hydroxybutinyl)-chinoxalin (133)

Die Reaktion wird entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift durchgeführt. Eine Lösung von 2,3-Dichlorchinoxalin (**45**) (199 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (4.0 ml absol.) wird bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre mit der Katalysatormischung versetzt. Im Anschluß werden Triethylamin (1.21 g, 12.0 mmol) und 3-Butin-2-ol (84 mg, 1.20 mmol) zugegeben und 6 h gerührt. Nach Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (7:1) werden 161 mg (68 %) **133** als farblose Kristalle mit Schmp. 109 °C erhalten.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.95–8.00 (m_c , 1 H, H-5, Hetaryl), 7.89–7.92 (m_c , 1H, H-8, Hetaryl), 7.68–7.73 (m_c , 2 H, H-6, H-7, Hetaryl), 3.89 (m_c , 1 H, CH), 2.10 (d, 3 H, CH_3), 1.89 (br.s, 1 H, OH).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 149.97 (C-2); 140.62, 140.44, 138.42 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 131.53, 130.83, 128.80, 128.34 (C-H); 96.39 (C-1; Alkynyl), 78.92 ((C-2; Alkynyl); 60.67 ($\underline{\text{CH}}$); 24.31 ($\underline{\text{CH}_3}$).

MS (EI): m/z (%): 234 (11) [$\text{M}^+ + 2$], 232 (39) [M^+], 204 (32), 202 (100), 179 (7), 167 (47), 140 (15), 102 (22), 88 (4), 75 (22), 63 (8).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 338 (4.02); 352 (4.03).

Elementaranalyse: ber. für $C_{12}H_9N_2OCl$ (%): C 61.95, H 3.90, N 12.04; gef.: C 62.03, H 3.68, N 12.21.

4.5.5 3-Amino-2-(2-phenylethynyl)-chinoxalin (**134**)

Die Versuchsdurchführung erfolgt gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift. Die Katalysatormischung wird zu einer Lösung von 2-Amino-3-chlorchinoxalin (**130**) (179 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (4.0 ml absol.) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Nach Zugabe von Triethylamin (1.21 g, 12.0 mmol) und Phenylacetylen (121 mg, 1.20 mmol) wird bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (2:1) ergibt **134** in 185 mg (76 %) Ausbeute als gelben Feststoff mit Schmp. 114 °C und 13 mg (6 %) **138** als farblose Kristalle mit Schmp. 144-145 °C (Lit. ^[138a]: 143 °C).

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.78-7.86 (m, 3 H, Hetaryl), 7.49-7.60 (m, 5 H, arom.), 7.40-7.42 (m, 1 H, Hetaryl), 7.11 (br. s., 2 H, NH_2).

¹³C-NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ = 152.92 ($C_{quart.}$), 140.98, 136.41, 132.34, 130.54, 129.60 ($C_{quart.}$), 129.95, 128.66, 128.10, 125.19, 124.34 (C-H), 94.80 (C-1, Alkynyl), 85.01 (C-2, Alkynyl).

MS (EI): m/z (%): 246 (18) [$M^+ + 1$], 245 (100) [M^+], 218 (12), 142 (11), 127 (6), 102 (6), 91 (19), 76 (9).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{max} (lg ϵ) = 318 (4.10), 393 (4.10).

Elementaranalyse: ber. für $C_{16}H_{11}N_3$ (%): C 78.35, H 4.52, N 17.13; gef.: C 78.21, H 4.31, N 16.95.

4.5.6 3-Amino-2-(2-triisopropylsilylethynyl)-chinoxalin (135)

Es wird entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift verfahren und einer Lösung von 2-Amino-3-chlor-chinoxalin (**130**) (179 mg, 1.00 mmol) in Acetonitril (4.0 ml absol.) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre die Katalysatormischung zugesetzt. Danach werden Triethylamin (1.21 g, 12.0 mmol) und Triisopropylsilylactylen (218 mg, 1.20 mmol) zugegeben. Nach 5 h wird die Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (2:1) durchgeführt und ergibt 224 mg (69 %) **135** als gelben Feststoff mit Schmp. 78 °C und 32 mg (9 %) **139** als farblose Kristalle mit Schmp. 126-127 °C (Lit. ^[138b]: 128 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.80–7.84 (m_c, 1 H. Hetaryl), 7.70–7.74 (m_c, 1 H. Hetaryl), 7.47–7.55 (m_c, 1 H. Hetaryl), 7.30–7.37 (m_c, 1 H, Hetaryl), 5.51 (br.s, 2 H, NH₂), 1.14 (sept., 3 H, CH), 1.09 (d, 18 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 152.39, 140.77, 137.65 (C_{quart.}); 135.53, 135.46, 130.93, 128.97, 127.27, 125.80 (C-H); 101.74 (C-1; Alkynyl), 100.67 (C-2-Alkynyl); 18.80 (C-H); 11.71 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 325 (40) [M⁺], 282 (100), 266 (2), 254 (23), 240 (17), 212 (18), 196 (7), 153 (5), 113 (11), 98 (4), 84 (21), 74 (7).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 311 (3.76), 390 (3.74).

Elementaranalyse: ber. für C₁₉H₂₇N₃Si (%): C 70.10, H 8.36, N 12.91; gef.: C 70.32, H 8.04, N 12.73.

4.6 Synthese der 2-Aryl-pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline 141-144

4.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline 141-144

Zu einer Lösung von 2-Alkynyl-3-chlorchinoxalin (**131** bzw. **132**) (1.00 mmol) in einem polaren Lösungsmittel wird das aromatische Amin (1.50 mmol) gegeben und 2 -

4 h zum Sieden erhitzt. Der während der Reaktion bzw. durch Einengen der Lösung ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und durch Umkristallisation in Ethanol/Essigester oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester gereinigt.

4.6.2 4-[1-(2-Phenyl)-pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaliny]-benzoesäure (**141**)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird zu einer Lösung von 3-Chlor-2-(2-phenylethynyl)-chinoxalin (**131**) (264 mg, 1.00 mmol) in *n*-PrOH (3.0 ml) 4-Aminobenzoesäure (206 mg, 1.50 mmol) gegeben und 2 h zum Sieden erhitzt. Im Reaktionsverlauf fällt ein Feststoff aus, der abgetrennt und durch Umkristallisation in Ethanol/Essigester gereinigt wird. Es werden 248 mg (68 %) **141** als gelber Feststoff mit Schmp. 231 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 8.17 (m_c, 1 H, Hetaryl), 8.05–8.08 (m_c, 2 H, arom.), 7.99 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.73–7.77 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.56–7.57 (m_c, 1 H, arom.), 7.53 (m_c, 2 H, arom.), 7.42–7.48 (m_c, 4 H, arom.), 7.27 (s, 1 H, Hetaryl).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 166.65 (C=O); 150.94, 142.61, 140.74, 139.59, 138.49 (C_{quart.}); 131.13, 130.12, 129.81, 129.59, 129.01, 128.67, 128.44, 127.99, 1127.27 (C-H); 102.02 (C-3, Pyrrol).

MS (EI): *m/z* (%): 365 (100) [M⁺], 364 (61), 319 (37), 262 (7), 217 (2), 183 (6), 102 (9), 90 (8), 65 (12), 28 (76).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 357 (4.13).

Elementaranalyse: ber. für C₂₃H₁₅N₃O₂ (%): C 75.60, H 4.14, N 11.50; gef.: C 75.43, H 4.02, N 11.32.

4.6.3 1-[4-(*t*-Butoxycarbonyl)-phenyl]-2-phenyl-pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalin (142)

Nach der allgemeinen Vorschrift wird zu 3-Chlor-2-(2-phenylethynyl)-chinoxalin (**131**) (264 mg, 1.00 mmol), gelöst in *t*-BuOH (3.0 ml), 4-Aminobenzoesäure-*t*-butylester (290 mg, 1.50 mmol) (**41**) gegeben und 4 h zum Sieden erhitzt. Der Feststoff wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:3) gereinigt. 303 mg (72 %) **142** mit Schmp. 208°C werden als gelber Feststoff isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.17-8.20 (m_c, 1 H, Hetaryl), 8.03-8.08 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.99-8.02 (m_c, 2 H, arom.), 7.73-7.78 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.54-7.57 (m_c, 2 H, arom.), 7.43-7.49 (m_c, 5 H, arom.), 7.30 (s, 1 H, Hetaryl), 1.58 (s, 9H, C₄H₉).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 166.64 (CO₂R); 150.89, 143.71, 142.65, 140.80, 139.59, 138.50 (C_{quart.}); 130.11, 129.83, 129.58, 129.01, 128.68, 128.44, 128.07, 127.98, 127.24 (C-H); 102.06 (C-3, Pyrrol); 51.43 (C(CH₃)₃); 27.67 (C(CH₃)₃).

MS (EI): *m/z* (%): 422 (16) [M⁺+1], 421 (58) [M⁺], 360 (100), 349 (9), 321 (37), 120 (5).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 360 (4.18).

Elementaranalyse: ber. für C₂₇H₂₃N₃O₂ (%): C 76.94, H 5.50, N 9.97; gef.: C 76.71, H 5.23, N 9.67.

4.6.4 1-(4-Acetylphenyl)-2-phenyl-pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalin (143)

Analog zu der allgemeinen Vorschrift wird eine Lösung von 3-Chlor-2-(2-phenylethynyl)-chinoxalin (**131**) (264 mg, 1.00 mmol) in *n*-PrOH (3.0 ml) mit 4-Aminoacetophenon (203 mg, 1.50 mmol) versetzt. Nach 4 h wird der Feststoff durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:2) gereinigt und ergibt **143** in einer Ausbeute von 272 mg (75 %) in Form gelber Kristalle mit Schmp. 245 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.36 (m_c, 1 H, Hetaryl), 8.06–8.08 (m_c, 3 H, Hetaryl), 7.69–7.70 (m_c, 2 H, arom.), 7.50–7.52 (m_c, 2 H, arom.), 7.38–7.42 (m_c, 5 H, arom.), 6.82 (s, 1 H, Hetaryl), 2.64 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 197.03 (C=O); 151.41, 144.40, 141.72, 140.08, 139.50, 135.87 (C_{quart.}); 130.69, 129.78, 129.22, 128.86, 128.76, 128.05, 128.02, 127.72, 127.36 (C-H); 102.75 (C-3, Pyrrol); 26.63 (CH₃).

MS (EI): m/z (%): 364 (35) [M⁺+1], 363 (100) [M⁺], 362 (46), 348 (9), 320 (69), 294 (5), 174 (5), 127 (12), 84 (13), 70 (48), 43 (34).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 357 (4.27).

Elementaranalyse: ber. für C₂₄H₁₇N₃O (%): C 79.32, H 4.72, N 11.56; gef.: C 79.05, H 4.89, N 11.91.

4.6.5 1-(4-Acetylphenyl)-2-triisopropylsilyl-pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalin (144)

Der Versuch wird entsprechend der allgemeinen Vorschrift durchgeführt. Zu 3-Chlor-2-(2-triisopropylsilylethynyl)-chinoxalin (**132**) (264 mg, 1.00 mmol) in Chloroform (3.0 ml) werden 4-Aminoacetophenon (203 mg, 1.50 mmol) gegeben und 4 h auf 60 °C erhitzt. Anschließend wird das Chloroform im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (4:1) aufgetrennt. Gereinigt werden 368 mg (83 %) **144** als gelber Feststoff mit Schmp. 156-157 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.32 (m_c, 1 H, Hetaryl), 8.05-8.08 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.98-8.01 (m_c, 2 H, arom.), 7.71-7.77 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.56-7.59 (m_c, 2 H, arom.), 7.25 (s, 1 H, Hetaryl), 2.14 (s, 3 H, CH₃), 1.35 (sept., 3 H, CH), 1.11 (d, 18 H, CH₃).

MS (EI): m/z (%): 443 (3) [M⁺], 303 (43), 301 (100), 261 (63), 259 (25), 245 (7), 231 (68), 217 (7), 195 (11), 181 (8), 153 (7), 122 (19), 103 (43), 93 (13), 79 (6).

HRMS (EI): ber. für (C₂₇H₃₃N₃OSi) [M⁺]: 443.2447; gef.: für: 443.2443.

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 318 (4.29), 404 (4.43).

4.7 Darstellung der 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline 145-147

4.7.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline 145-147

Zu einer Lösung von 3-Amino 2-alkinyl-chinoxalin (**134** bzw. **135**) (1.00 mmol) in NMP (N-Methylpyrrolidon; 1.5 ml, wasserfrei) wird unter Inertgasatmosphäre KO*t*-Bu gegeben und 4 h bei Raumtemperatur rühren lassen. Anschließend wird Wasser (2.5 ml) zugesetzt und mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert. Nach Waschen mit NaCl-Lösung (3 x 10 ml) und Trocknen über MgSO₄ wird der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester gereinigt.

4.7.2 2-Phenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalin (**145**)

Nach der allgemeinen Vorschrift wird eine Lösung von 3-Amino-2-(2-phenylethynyl)-chinoxalin (**134**) (245 mg, 1.00 mmol) in NMP (1.5 ml) unter Inertgasatmosphäre mit KO*t*-Bu (146 mg, 1.30 mmol) versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:4) unterzogen. **145** wird als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 235 mg (96 %) mit Schmp. 223 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 12.55 (br. s, 1 H, NH), 8.14-8.17 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.07-7.10 (m_c, 1 H, Hetaryl), 8.03-8.05 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.68-7.72 (m_c, 2 H, arom.), 7.53-7.60 (m_c, 3 H, arom.), 7.30 (s, 1 H, Hetaryl).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 149.30, 143.65, 140.32, 138.78 (C_{quart.}); 130.13, 129.14, 128.54, 127.83, 127.09, 126.43, 126.32 (C-H); 95.56 (C-3, Pyrrol).

MS (EI): *m/z* (%): 246 (15) [M⁺+1], 245 (100) [M⁺], 244 (6), 142 (11), 128 (7), 116 (8), 102 (24), 90 (22), 77 (21).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lge ϵ) = 363 (4.24).

Elementaranalyse: ber. für $C_{16}H_{11}N_3$ (%): C 78.35, H 4.52, N 17.13; gef.: C 78.55, H 4.32, N 17.36.

4.7.3 2-Triisopropylsilyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalin (146)

Gemäß der allgemeinen Vorschrift wird KOt-Bu (146 mg, 1.30 mmol) zu einer Lösung von 3-Amino-2-(2-triisopropylsilylethynyl)-chinoxalin (**135**) (325 mg, 1.00 mmol) in NMP (1.5 ml) unter Inertgasatmosphäre gegeben. Nach 4 h Reaktion wird der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (4:1) gereinigt. 319 mg (98 %) **146** werden in Form eines gelben Feststoffs mit Schmp. 174 °C isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.51 (br.s, 1 H, NH), 7.83-7.85 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.50-7.53 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.37-7.39 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.34 (s, 1 H, Hetaryl), , 1.15 (sept., 3 H, CH), 1.11 (d, 18 H, CH_3).

MS (EI): m/z (%): 325 [M^+] (36), 298 (9), 282 (100), 266 (1), 254 (31), 240 (8), 226 (14), 212 (20), 196 (5), 153 (9), 112 (14), 84 (26), 76 (8).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{max} (lg ϵ) = 309 (3.94), 389 (3.97).

Elementaranalyse: ber. für $C_{19}H_{27}N_3Si$ (%): C 70.10, H 8.36, N 12.91; gef.: C 70.29, H 8.12, N 12.61.

4.7.4 1*H*-Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalin (147)

2-Triisopropylsilyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]chinoxalin (**146**) (325 mg, 1.00 mmol) wird in einer MeOH/Dichlormethan-Mischung (3.0 ml, 1:1) gelöst und 5 Tropfen konz. HCl zugegeben. Bei Raumtemperatur wird 4 h gerührt und anschließend nach Zugabe von Wasser (1.5 ml) mit $NaHCO_3$ -Lösung neutral gestellt. Die Lösung wird mit

Dichlormethan (3 x 15 ml) extrahiert, die organischen Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen (3 x 15 ml) und über Na₂SO₄ getrocknet. Die nachfolgende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (3:1) ergibt 309 mg (95 %) **147** als hellgelben Feststoff mit Schmp. 249 °C (Lit. ^[137a]: 248-250 °C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 12.07 (br.s, 1 H, 1 H, NH), 8.30-8.31 (m_c, 1 H, Hetaryl), 8.12-8.15 (m_c, 1 H, Hetaryl), 8.05-8.09 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.68-7.75 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.58-7.64 (m_c, 1 H, H-2), 6.74-6.76 (m_c, 1 H, H-3).

MS (EI): m/z (%): 169 (100) [M⁺], 168 (6), 142 (14), 118 (7), 102 (8), 90 (5).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 338 (3.96).

Elementaranalyse: ber. für C₁₀H₇N₃ (%): C 70.99, H 4.17, N 24.82; gef.: C 70.63, H 4.28, N 24.69.

4.8 Synthese der Imidazo[4,5-*b*]chinoxaline **152** und **153**

4.8.1 2-*t*-Butyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (**152**)

Zu einer Lösung von 2,3-Diaminochinoxalin (**149**) (160 mg, 1.00 mmol) in Dioxan (15.0 ml, wasserfrei) wird Pivaloylanhydrid (200 mg, 0.95 mmol) gegeben und 14 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittel-Eluenten-Gemisch Cyclohexan/Essigester (1:1) → Essigester/Ethanol (1:1) gereinigt. **152** wird als beige-weißer Feststoff in einer Ausbeute von 156 mg (73 %) mit Schmp. 316 °C erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 11.13 (br.s, 1 H, NH), 8.16-8.18 (m_c , 2 H, Hetaryl), 7.71-7.74 (m_c , 2 H, Hetaryl), 1.60 (s, 9 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 158.27, 140.44, 128.40, 125.18 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 128.80, 127.89 (C-H); 34.92 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 28.88 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

MS (EI): m/z (%): 226 (32) [M^+], 211 (100), 184 (17), 161 (5), 144 (14), 116 (14), 90 (10), 71 (18).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 333 (4.15).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4$ (%): C 69.00, H 6.24, N 24.76; gef.: C 69.36, H 6.14, N 24.55.

4.8.2 1,3-Dihydro-1,3*H*-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin-2-on (**153**)

Zu Dioxan (15.0 ml, wasserfrei) wird 2,3-Diaminochinoxalin (**149**) (160 mg, 1.00 mmol) und Trichloracetylchlorid (173 mg, 0.95 mmol) gegeben und 6 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt und NaOH (1.0 ml, 10 %) zugesetzt. Die Lösung wird 1 h gerührt, danach Wasser (15 ml) zugegeben und mit Eisessig neutralisiert. Der sich abscheidende Feststoff wird abfiltriert, mehrmals mit wenig Wasser (3 x 5 ml) gewaschen und aus 2 N NaOH mit Aktivkohle umkristallisiert. Nach Ansäuern mit 2 N Essigsäure wird der Feststoff abgetrennt und getrocknet. Es werden 118 mg (67 %) **153** als beigefarbener Feststoff mit Schmp. >330 °C (Lit.^[145]: 447 °C) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ = 11.92 (br.s, 2 H, NH), 7.80–7.83 (m_c , 2 H, Hetaryl), 7.53–7.56 (m_c , 2 H, Hetaryl).

MS (EI): m/z (%): 186 (100) [M^+], 158 (23), 143 (7), 116 (19), 90 (5).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 343 (4.07); 330 (4.03).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$ (%): C 58.06, H 3.25, N 30.09; gef.: C 58.32, H 3.11, N 29.88.

4.9 Synthese der 2-Aryl-imidazo[4,5-*b*]chinoxaline 154-159 und 165-166

4.9.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die 2-Aryl-imidazo[4,5-*b*]chinoxaline 154-159

Zu einer Lösung von 2,3-Diaminochinoxalin (**149**) (160 mg, 1.00 mmol) in Dioxan (15.0 ml, wasserfrei) wird das Arylchlorid (0.95 mmol, frisch destilliert) gegeben und 12 - 36 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Lösungsmittel-Eluenten-Gemisch Cyclohexan/Essigester (1:1) → Essigester/Ethanol (1:1) gereinigt.

4.9.2 2-Phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (**154**)

Gemäß der allgemeinen Vorschrift wird eine Lösung von 2,3-Diaminochinoxalin (**149**) (160 mg, 1.00 mmol) und Benzoylchlorid (133 mg, 0.95 mmol, frisch destilliert) in Dioxan (15.0 ml, wasserfrei) 12 h zum Sieden erhitzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittel-Eluenten-Gemisch Essigester → Essigester/Ethanol (1:4) gereinigt. 136 mg (58 %) **154** als blassgelbe Kristalle mit Schmp.: >330 °C (Lit.^[145]: 324 °C) und 31 mg (9 %) **160** in Form eines blassgelben Feststoffs mit Schmp.: 283 °C werden erhalten.

2-Phenyl-1*H*-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (**154**)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 12.86 (br. s, 1 H, NH), 8.42-8.45 (m_c, 2 H, Hetaryl), 8.11-8.16 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.75-7.80 (m_c, 2 H, arom.), 7.66-7.72 (m_c, 3 H, arom.).

MS (EI): m/z (%): 247 (16.2) [M⁺+1], 246 (100) [M⁺], 245 (4), 219 (5), 143 (52), 116 (24), 90 (6).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 354 (4.37); 368 (4.36).

Elementaranalyse: ber. für $C_{15}H_{10}N_4$ (%): C 73.16, H 4.09, N 22.75; gef.: C 73.34, H 4.29, N 22.46.

2,3-(N,N'-Dibenzoyl)-diaminochinoxalin (**160**)

1H -NMR (300 MHz, d_6 DMSO): δ = 11.93 (br.s, 2 H, NH), 8.43-8.46 (m, 2 H, Hetaryl), 8.13-8.16 (m, 2 H, Hetaryl), 7.94-7.98 (m, 1 H, arom.), 7.76-7.80 (m, 2 H, arom.), 7.65-7.70 (m, 4 H, arom.), 7.51-7.54 (m, 1 H, arom.), 7.08-7.16 (m, 2 H, arom.).

MS (EI): m/z (%): 368 (10) [M^+], 265 (55), 246 (100), 219 (5), 143 (55), 116 (23), 105 (10), 95 (7), 77 (8).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{max} (lg ϵ) = 350 (4.46); 369 (4.48).

Elementaranalyse: ber. für $C_{22}H_{16}N_4O_2$ (%): C 71.73, H 4.38, N 15.21; gef.: C 71.47, H 4.22, N 15.01.

4.9.3 2-(4-Ethylphenyl)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (**155**)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird eine Lösung von 2,3-Diaminochinoxalin (**149**) (160 mg, 1.00 mmol) in Dioxan (15.0 ml, wasserfrei) mit 4-Ethylbenzoylchlorid (160 mg, 0.95 mmol, frisch destilliert) versetzt und 14 h zum Sieden erhitzt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester aufgetrennt. 164 mg (63 %) **155** als blassgelbe Kristalle mit Schmp. 309 °C und 24 mg (6 %) **161** (blassgelbe Kristalle) mit Schmp. 298 °C werden isoliert.

2-(4-Ethylphenyl)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (**155**)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.84 (br. s, 1 H, NH), 8.32-8.35 (m_c , 2 H, arom.), 8.12 (m_c , 2 H, Hetaryl), 7.74-7.78 (m_c , 2 H, Hetaryl), 7.52 (m_c , 2 H, arom.), 2.74 (q, 2 H, CH_2), 1.25 (t, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 167.23, 166.27, 161.97, 155.12, 149.03, 147.18, 131.63 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 130.15, 129.35, 128.64, 128.15, 127.99, 127.88, 127.73, 127.50 (C-H); 28.17 (CH_2); 15.29 (CH_3).

MS (EI): m/z (%): 275 (19) [$\text{M}^+ + 1$], 274 (100) [M^+], 273 (14), 259 (39), 143 (11), 116 (14).

HRMS (EI): ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4$ [M^+]: 274.1219; gef.: 274.1217.

UV-Vis (2-Propanol): λ_{max} (lg ϵ) = 356 (4.38); 372 (4.39).

2,3-[N,N'-Bis-(4-ethylbenzoyl)]-diaminochinoxalin (**161**)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 10.58 (br.s, 2 H, NH), 7.99–8.00 (m_c , 2 H, Hetaryl), 7.94–7.98 (m_c , 4 H, arom.), 7.80–7.83 (m_c , 1 H, Hetaryl), 7.52–7.56 (m_c , 1 H, Hetaryl), 7.18–7.29 (m_c , 4 H, arom.), 2.64 (q, 4 H, CH_2), 1.18 (t, 6 H, CH_3).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ = 172.23 (C=O); 150.86, 149.91, 142.15 ($\text{C}_{\text{quart.}}$); 131.89, 120.62, 120.46, 129.34, 128.54, 128.12, 127.97, 126.09 (C-H); 29.12 (CH_2); 15.30 (CH_3).

MS (EI): m/z (%): 424 (100) [M^+], 396 (7), 319 (8), 291 (47), 274 (56), 158 (5), 133 (86), 105 (76), 90 (9), 79 (58).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{max} (lg ϵ) = 359 (4.21).

Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ (%): C 73.57, H 5.70, N 13.20; gef.: C 73.38, H 5.43, N 13.39.

4.9.4 2-[3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (**156**)

Nach der allgemeinen Vorschrift werden 2,3-Diaminochinoxalin (**149**) (160 mg, 1.00 mmol) und 3,5-Bis-(trifluormethyl)-benzoylchlorid (262 mg, 0.95 mmol, frisch destilliert) in Dioxan (15.0 ml, wasserfrei) 12 h zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch ergibt nach der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:4) **156** in 239 mg (66 %) Ausbeute als blassgelbe

Kristalle mit Schmp. 261 °C und 36 mg (6 %) **162** (blassgelbe Kristalle) mit Schmp. 204 °C.

2-[3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenyl]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (**156**)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 11.83 (br. s, 1 H, NH), 9.94 (m_c, 2 H, arom.), 8.25 (m_c, 1 H, arom.), 8.00-8.06 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.65-7.70 (m_c, 2 H, Hetaryl).

MS (EI): m/z (%): 383 (20) [M⁺+1], 382 (100) [M⁺], 363 (9), 143 (90), 116 (39), 102 (5), 90 (19).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 358 (4.43).

Elementaranalyse: ber. für C₁₇H₈N₄F₆ (%): C 53.41, H 2.11, N 14.66; gef.: C 53.67, H 2.09, N 14.39.

2,3-{N,N'-Bis-[3,5-bis-(trifluormethyl)-benzoyl]}-diaminochinoxalin (**162**)

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 11.78 (br.s, 2 H, NH), 9.00 (s, 1 H, H-4', arom.), 8.45–8.49 (m_c, 2 H, H-2', H-6', arom.), 8.45 (m_c, 1 H, H^{2''} bzw. H-6'', arom.), 8.34 (s, 1 H, H-4'', arom.), 8.14–8.16 (m_c; 1 H, H-6'' bzw. H-2'', arom.), 8.08–8.13 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.88–7.92 (m_c, 1 H, Hetaryl), 7.78–7.81 (m_c, 1 H, Hetaryl).

¹³C-NMR (75.4 MHz, *d*₆DMSO): δ = 163.68 (C=O); 142.58, 139.03, 135.68, 124.62, 121.00, 117.38 (C_{quart.}); 130.64, 130.24, 130.20, 129.75, 128.73, 128.24, 127.78, 125.52 (C-H).

MS (EI): m/z (%): 637 (40) [M⁺], 425 (15), 380 (46), 240 (100), 212 (74), 142 (30), 115 (9), 91 (7).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 341 (4.07).

Elementaranalyse: ber. für C₂₆H₁₂N₄F₁₂O₆ (%): C 48.77, H 1.89, N 8.75; gef.: C 48.56, H 2.02, N 8.61.

4.9.5 4-[2-(1*H*)-Imidazo[4,5-*b*]chinoxaliny]-benzoesäure (**157**)

Analog zu der allgemeinen Vorschrift wird eine Lösung von 2,3-Diaminochinoxalin (**149**) (160 mg, 1.00 mmol) und 4-Chlorcarbonylbenzoesäure (175 mg, 0.95 mmol, frisch destilliert) in Dioxan (15.0 ml, wasserfrei) 36 h zum Sieden erhitzt. Nach der Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester → Ethanol werden 146 mg (53 %) **157** als hellgelber Feststoff mit Schmp. >330 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 11.93 (br. s, 1 H, NH), 8.49-8.52 (m_c, 1 H, arom.), 8.13-8.14 (m_c, 1 H, arom.), 8.10-8.12 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.71-7.75 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.30-7.34 (m_c, 1 H, arom.), 7.12-7.10 (m_c, 1 H, arom.), 6.75 (br. s, 1 H, OH).

MS (EI): m/z (%): 290 [M⁺] (5), 169 (7), 160 (97), 149 (16), 133 (100), 116 (8), 105 (13), 91 (34), 79 (23).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 360 (4.26); 378 (4.32).

Elementaranalyse: ber. für C₁₆H₁₀N₄O₂ (%): C 66.20, H 3.47, N 19.30; gef.: C 66.31, H 3.24, N 19.03.

4.9.6 1,4-Bis-[2-(1*H*)-imidazo[4,5-*b*]chinoxaliny]-benzol (**158**)

Abweichend von der allgemeinen Vorschrift wird Terephthalsäuredichlorid (192 mg, 0.95 mmol, frisch destilliert) zu einer Lösung von 2,3-Diaminochinoxalin (**149**) (320 mg, 2.00 mmol) in Dioxan (20.0 ml, wasserfrei) gegeben. Nach 36 h werden durch die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Essigester → Ethanol 174 mg (42 %) **158** als gelber Feststoff mit Schmp. >330 °C erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 11.66 (br. s, 2 H, 1 H, NH), 8.32-8.21 (m_c, 2 H, arom.), 8.15-8.09 (m_c, 2 H, arom.), 8.04-8.07 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.83-7.88 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.42-7.49 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.29-7.35 (m_c, 2 H, Hetaryl).

MS (EI): m/z (%): 414 [M^+] (12), 338 (4), 246 (45), 169 (100), 160 (68), 148 (11), 133 (10), 116 (8), 90 (37), 76 (51).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 360 (4.00).

Elementaranalyse: ber. für $C_{24}H_{14}N_8$ (%): C 69.56, H 3.41, N 27.04; gef.: C 69.22, H 3.38, N 26.84.

4.9.7 2-(2-Furyl)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (**159**)

Der Versuch wird analog zu der allgemeinen Vorschrift durchgeführt und eine Lösung von 2,3-Diaminochinoxalin (**149**) (160 mg, 1.00 mmol) und 2-Furoylchlorid (124 mg, 0.95 mmol, frisch destilliert) in Dioxan (15.0 ml, wasserfrei) 24 h zum Sieden erhitzt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester gereinigt. 150 mg (67 %) **159** als blassgelbe Kristalle mit Schmp. 278 °C und 22 mg (7 %) **163** (gelber Feststoff) mit Schmp. 253 °C werden erhalten.

2-(2-Furyl)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (**159**)

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.06 (br. s, 1 H, NH), 8.26-8.27 (m_c , 1 H, Furyl), 8.14-8.19 (m_c , 2 H, Hetaryl), 7.98-8.04 (m_c , 2 H, Hetaryl), 7.78-7.74 (m_c , 1 H, Furyl), 6.96-6.98 (m_c , 1 H, Furyl).

MS (EI): m/z (%): 238 (13) [M^++1], 237 (100 [M^+], 161 (25), 143 (62), 133 (11), 116 (32), 105 (9), 95 (12), 90 (7), 77 (5).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 360 (4.05); 378 (4.35).

Elementaranalyse: ber. für $C_{13}H_8N_4O$ (%): C 66.10, H 3.41, N 23.72; gef.: C 65.91, H 3.13, N 23.54.

2,3-[N,N'-Bis-(2-furoyl)]-diaminochinoxalin (163)

¹H-NMR (300 MHz, *d*₆DMSO): δ = 12.59 (br.s, 1 H, NH), 11.09 (br.s, 1 H, NH), 8.05–8.11 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.91–7.92 (m_c, 2 H, Hetaryl), 7.70–7.75 (m_c, 1 H, Furyl), 7.48–7.54 (m_c, 2 H, Furyl), 7.35–7.39 (m_c, 1 H, Furyl), 6.78–6.85 (m_c, 2 H, Furyl).

MS (EI): *m/z* (%): 348 (7) [*M*⁺], 319 (11), 227 (5), 179 (1), 149 (11), 95 (100), 57 (8), 43 (37).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 359 (4.48); 376 (4.54).

Elementaranalyse: ber. für C₁₈H₁₂N₄O₄ (%): C 62.07, H 3.47, N 16.08; gef.: C 62.36, H 3.21, N 15.91.

**4.9.8 2-(4-*t*-Butylphenyl)-1-methyl-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (165),
2-(4-*t*-Butylphenyl)-4-methyl-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (166)**

Zu einer Lösung von 2-(4-*t*-Butylphenyl)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (**164**) (302 mg, 1.00 mmol) in DMF (12.0 ml absol.) wird unter Inertgasatmosphäre Natriumhydrid (36 mg, 1.50 mmol) gegeben und 15 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Methyljodid (213 mg, 1.50 mmol) zugesetzt und die Suspension 2 h gerührt. Die klare Reaktionslösung wird auf Eis (20 g) gegossen und das abgeschiedene Reaktionsprodukt über eine Glasfritte abgesaugt. Nach dem Waschen mit einem kalten Lösungsmittelgemisch (20 ml, Wasser/DMF 3:1) wird der Rückstand bei 60 °C getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Lösungsmittel-Eluenten-Gemisch Cyclohexan/Essigester (3:1)→ Essigester gereinigt. Es werden 281 mg (89 %) **165** als farbloser Feststoff mit Schmp. 156 °C und 26 mg (8 %) **166** (gelber Feststoff) mit Schmp. 122 °C isoliert.

2-(4-*t*-Butylphenyl)-1-methyl-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (165)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.17–8.20 (m_c, 1 H, H-6', Hetaryl), 8.03–8.07 (m_c, 1 H, H-7', Hetaryl), 7.88–7.91 (m_c, 2 H, H-2, H-6, arom.), 7.61–7.64 (m_c, 1 H, H-5', H-8', Hetaryl), 7.52–7.55 (m_c, 2 H, H-3, H-5, arom.), 4.09 (s, 3 H, CH₃), 1.30 (s, 9 H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 163.49 (C-2'); 155.44 (C-4); 150.17 (C-5'); 143.43 (C-4'); 141.79 (C-10'); 139.95 (C-9') (C_{quart.}); 129.68, 128.13, 128.05, 127.43 (C-H); 126.13 (C-3); 125.72 (C-5); 35.21 (C(CH₃)₃); 31.24 (C(CH₃)₃), 29.85 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 317 (16) [M⁺+1], 316 (65) [M⁺], 301 (100), 273 (7), 258 (5), 150 (12), 128 (21), 103 (9), 90 (6).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 354 (4.47).

HRMS (EI): ber. für C₂₀H₂₀N₄ [M⁺]: 316.1687 gef.: 316.1701

2-(4-*t*-Butylphenyl)-4-methyl-imidazo[4,5-*b*]chinoxalin (166)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.51–8.54 (m_c, 2 H, H-2, H-6, arom.), 8.23–8.26 (m_c, 1 H, H-7', Hetaryl), 7.74–7.78 (m_c, 1 H, H-6', Hetaryl), 7.67–7.70 (m_c, 1 H, H-5', Hetaryl), 7.59–7.65 (m_c, 1 H, H-8', Hetaryl), 7.48–7.51 (m_c, 2 H, H-3, H-5, arom.), 4.43 (s, 3 H, CH₃), 1.28 (s, 9 H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 163.51 (C-2'); 156.35 (C-4); 138.21 (C-5'); 131.26 (C-4'); 130.50, 129.79, 128.92, 125.83 (C-H); 114.73 (C-5'); 35.24 (C(CH₃)₃); 34.28 (CH₃); 31.26 (C(CH₃)₃).

MS (EI): *m/z* (%): 317 [M⁺+1] (32), 302 (100).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 376 (4.45).

Elementaranalyse: ber. für C₂₀H₂₀N₄ (%): C 75.92, H 6.37, N 17.71; gef.: C 75.77, H 6.12, N 17.42.

4.10 2,3-Dimethyl-7-phenyl-pyrazino[2,3-*g*]chinoxalin (169), 2,7-Diphenyl-pyrazino[2,3-*g*]chinoxalin (170)

Zu einer Suspension von 1,2,4,5-Tetraaminobenzol-Hydrochlorid (**168**) (282 mg, 1.00 mmol) in Ethanol (10.0 ml) wird NaOAc (328 mg, 4.00 mmol) gegeben und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Diacetyl (91 mg, 1.05 mmol) versetzt und nach weiteren 30 min. Rühren Phenylglyoxal-Monohydrat (130 mg, 1.0 mmol) hinzugegeben. Nach 4 h wird abgebrochen, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:4) gereinigt. 120 mg (42 %) **169** als gelber Feststoff mit Schmp. 181 °C und 58 mg (17 %) **170** (gelbgrüner Feststoff) mit Schmp. 214-215 °C (Lit. ^[148] 215 °C) werden erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.43 (s, 1 H, H-3, Hetaryl), 8.92–8.95 (m_c, 2 H, H-5, H-10, Hetaryl), 8.25–8.29 (m_c, 3 H, arom.), 7.89–7.96 (m_c, 2 H, arom.), 2.55 (s, 6 H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ = 146.03, 145.15, 144.51, 144.08, 135.12 (C_{quart.}); 149.72, 132.68, 132.26, 130.22, 130.03, 129.59 (C-H), 28.69 (CH₃).

MS (EI): *m/z* (%): 286 (100) [M⁺], 271 (21), 155 (7), 128 (23), 103 (58), 90 (4), 76 (11).

UV-Vis (2-Propanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 385 (4.18).

Elementaranalyse: ber. für C₁₈H₁₄N₄ (%): C 75.51, H 4.93, N 19.57; gef.: C 75.65, H 5.13, N 19.32.

4.11 Photostabilitätsuntersuchungen der Chinoxaline

4.11.1 Allgemeine Vorschrift für die Untersuchung der Photostabilität der Chinoxaline 154, 155 und 171

Die Chinoxaline werden in einer Konzentration von 0.1 - 1 Gew.% in dem kosmetischen Lösungsmittel gelöst und anschließend mit einer Eppendorf-Pipette 20 µl von der Lösung abgenommen und auf einem Quarzglassträger (10 cm²) gleichmäßig verteilt aufgebracht. Nach einer Trockenzeit von 30 min. wird die Hälfte der Glassträger zur Bestrahlung auf der wassergekühlten Bodenplatte des Sonnensimulators (Heräus Suntest CPS) plaziert und über eine Zeit von 1 h mit 2 MED bestrahlt. Danach werden die Glassträger der Apparatur entnommen und mit dem Lösungsmittel abgespült (10 ml). Entsprechend wird mit den unbestrahlten Probenträgern verfahren. Die erhaltenen Lösungen werden UV-spektroskopisch vermessen, wobei die UV-Absorption aus drei Parallelmessungen gemittelt wird und die unbestrahlte Probenlösung als Referenz dient.

4.11.2 Photostabilitätsuntersuchung der Imidazo[4,5-*b*]chinoxaline 154 und 155

Die Imidazo[4,5-*b*]chinoxaline **154** und **155** werden in einer Konzentration von 0.2 Gew.% (**154**) bzw. 0,18 Gew.% (**155**) in einem Lösungsmittelgemisch von Isopropylmyristat (IPM)/Ethanol (30/70) gelöst und anschließend entsprechend der allgemeinen Vorschrift behandelt.

Imidazo[4,5- <i>b</i>]- chinoxalin	λ_{Max} [nm] (Abs.)	
	unbestrahlt	bestrahlt
154	368 (0.38)	368 (0.32)
	358 (0.39)	356 (0.33)
155	372 (0.24)	371 (0.18)
	358 (0.25)	358 (0.18)

Tabelle 35: UV-Absorptionswellenlängen und -intensitäten von bestrahlten und unbestrahlten Lösungen von **154** und **155** in *Isopropylmyristat*/Ethanol (30/70).

4.11.3 Photostabilitätsuntersuchung des Esters **171**

Das Anilinochinoxalin **171** wird in einer Konzentration von 1.0 Gew.% jeweils in *Isopropylmyristat* (IPM)/Ethanol (30/70), Kokosöl-Glycerid, Propan-1,2-diol/*Isopropanol* (30/70) und *Isopropanol* gelöst und anschließend entsprechend der allgemeinen Vorschrift verfahren.

Lösungsmittel für 171	λ_{Max} [nm] (Abs.)	
	unbestrahlt	bestrahlt
IPM/EtOH (30/70)	372 (0.47)	372 (0.13)
	305 (1.06)	305 (0.23)
Kokosöl-Glycerid	372 (0.50)	372 (0.30)
	305 (1.13)	305 (0.48)
Propan-1,2diol/ <i>Isopropanol</i> (30/70)	372 (0.51)	372 (0.49)
	305 (1.13)	305 (1.09)
<i>Isopropanol</i>	372 (0.47)	372 (0.47)
	305 (1.05)	305 (1.04)

Tabelle 36: UV-Absorptionswellenlängen und -intensitäten von bestrahlten und unbestrahlten Lösungen von **171** in verschiedenen Lösungsmitteln.

5 Literaturverzeichnis

- [1] Berichte der Strahlenschutzkommission (SSK) des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Ultraviolette Strahlung und malignes Melanom, *Heft 19*, **1998**.
- [2] J. Westerdahl, H. Olsson, A. Masbäck, C. Ingvar, N. Jonsson, L. Brandt, *Am. J. Epidemiol.* **1994**, *140*, 691-699.
- [3] a) P. Matts, Incidence and biological relevance of UV A radiation in Northern Europe, UV A Protection Conference, London, **2001**.
b) T. Rudolph, Dissertation, Universität Stuttgart, **1996**.
- [4] F. R. de Gruijl, *Eur. J. Cancer* **1999**, *35*, 2003-2009.
- [5] a) A. Green, G. Williams in *Environmental photobiology*, (Ed.: A. R. Young, L. O. Björn, J. Moan, W. Nultsch), Plenum Press, New York, **1993**, 233-254.
b) A. Green, Can Sunscreens prevent skin cancer? How good is the evidence? UV A Protection Conference, London, **2001**.
- [6] M. Weinstock in *Environmental photobiology*, (Ed.: A. R. Young, L. O. Björn, J. Moan, W. Nultsch), Plenum Press, New York, **1993**, 295-344.
- [7] a) J. E. Frederick, D. Lubin, *J. Geophys. Res.* **1988**, *93*, 3825-3831.
b) A. R. Young in *Protection of the skin against ultraviolet radiations*, (Ed.: A. Rougier, H. Schaefer), J. Libbey Eurotext, Paris, **1998**, 25-28.
- [8] L. Lemée, persönliche Mitteilung.
- [9] L. H. Kligman in *Biological Response to Ultraviolet A Radiation*, (Ed.: F. Urbach), Valdemar Publishing Company, **1992**, 209-216.
- [10] A. R. Young, R. S. Plastow, J. A. Harrison, S. L. Walker, L. M. Hawkin in *Biological Response to Ultraviolet A Radiation*, (Ed.: F. Urbach), Valdemar Publishing Company, **1992**, 217-224.
- [11] P. Karlson, *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, 13. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1988**, 174-175, 400.
- [12] a) S. Seité, D. Moyal, S. Richard, J. de Rigal, J.-L. Lévêque, C. Hourseau, A. Fourtanier in *Protection of the skin against ultraviolet radiations*, (Ed.:

- A. Rougier, H. Schaefer), J. Libbey Eurotext, Paris, **1998**, 47-58.
- b) A. M. Kligman, R. M. Lavker, *J. Cut. Aging Cosmet. Dermatology* **1988**, 1, 5-11.
- c) R. M. Lavker, *J. Invest. Dermatol.* **1979**, 73, 59-66.
- [13] A. M. Kligman, *J. Am. Med. Assoc.* **1969**, 210, 2377-2384.
- [14] L. H. Kligman, A. M. Kligman, *Photodermatology* **1986**, 3, 215-219.
- [15] S. Forestier, R. Mascotto, *Seife, Öle, Fette, Wachse* **1998**, 124, 2-6.
- [16] H. Tronnier, *Seife, Öle, Fette, Wachse* **1998**, 124, 472-476.
- [17] H. Piazena, H. Meffert, *Bundesgesundheitsblatt* **1994**, 37, 11.
- [19] J. Nash, Critical wavelength: a relevant and reproducible in-vitro measure of UVA protection, UV A Protection Conference, London, **2001**.
- [19] F. Pflücker, persönliche Mitteilung.
- [20] D. E. Brash, W. A. Haseltine, *Nature* **1982**, 298, 182-192.
- [21] A. D. Ziegler, D. J. Leffel, S. Kunala, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 4216-4220.
- [22] D. E. Brash, J. A. Rudolph, J. A. Simon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, 88, 10124-10128.
- [23] R. J. W. Berg, H. J. van Kranen, H. G. Rebel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 274-278.
- [24] a) Z. P. Ren, F. Ponten, M. Nister, J. Ponten, *Int. J. Cancer* **1996**, 69, 174-179.
b) A. S. Jonason, S. Kunala, G. J. Price, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 14025-14029.
- [25] a) F. R. Gruijl, H. J. C. M. Sterenborg, P. D. Forbes, R. E. Davies, C. Cole, G. Kelfkens, H. van Weelden, H. Slaper, J. C. van der Leun, *Cancer Res.* **1993**, 53, 53-60.
- [26] a) F. R. Gruijl, G. Kelfkens, J. C. van der Leun in *Biological Response to Ultraviolet A Radiation*, (Ed.: F. Urbach), Valdemar Publishing Company, **1992**, 285-294.
b) H. J. C. M. Sterenborg, J. C. van der Leun in *Biological Response to Ultraviolet A Radiation*, (Ed.: F. Urbach), Valdemar Publishing Company, **1992**, 295-300.

-
- [27] J. C. van der Leun in *Biological Response to Ultraviolet A Radiation*, (Ed.: F. Urbach), Valdemar Publishing Company, **1992**, 309-316.
- [28] R. B. Setlow, E. Grist, K. Thompson, A. P. Woodhead, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 6666-6670.
- [29] A. Rougier in *Protection of the skin against ultraviolet radiations*, (Ed.: A. Rougier, H. Schaefer), J. Libbey Eurotext, Paris, **1998**, 1-9.
- [30] R. Matissek, *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* **1984**, *179*, 279.
- [31] R. Roelandts, N. Schrabvand, M. Garmyn, *J. Am. Acad. Dermatol.* **1989**, *21*, 56-62.
- [32] R. van Fossen, C. Cole, *J. Am. Acad. Dermatol.* **1992**, *26*, 178-184.
- [33] K. Kaidbey, R. W. Gange, *J. Am. Acad. Dermatol.* **1987**, *16*, 346-353.
- [34] R. Schulze, *Parfüm. und Kosmet.* **1956**, *37*, 310-316.
- [35] E. E. Brand-Garnys, H. M. Brand, *Seife, Öle, Fette, Wachse* **1998**, *124*, 154-159.
- [36] P. Dykes, Measurement of UVA protection - biological endpoints compared, UV A Protection Conference, London, **2001**.
- [37] D. Moyal, Persistent pigment darkening is a reliable and reproducible means of assessing UVA protection offered by sunscreens, UV A Protection Conference, London, **2001**.
- [38] a) B. L. Diffey, J. Robson, *J. Soc. Cosmet. Chem.* **1989**, *40*, 127-133.
b) B. L. Diffey, *Int. J. Cosmet. Sci.* **1994**, *16*, 47-52.
- [39] a) G. Hölzle, *J. Am. Acad. Dermatol.* **1991**, *23*, 59-68.
b) S. Dromgoole, H. J. Maibach, *J. Am. Acad. Dermatol.* **1990**, *22*, 1068-107.
- [40] *Sonnenschutzkosmetik in Deutschland: Göttinger Liste 1994*, (Hrsg.: S. Schauder, A. Schrader, H. Ippen), 3. Aufl. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, **1994**.
- [41] *Sonnenschutzmittel: Lichtfilterhaltige Hautpflegepräparate in Deutschland; Göttinger Liste 1991/92*, (Hrsg.: S. Schauder), Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, **1991**.
- [42] a) M. M. Rieger, *Cosmet. Toil.* **1997**, *112*, 65-72.
b) S. Schauder, *Z. Hautkr.* **1991**, *66*, 294-318.
- [43] a) W. Schwack, T. Rudolph, *GIT Fachz. Lab.* **1996**, *4*, 373-379.
b) W. Schwack, T. Rudolph, *J. Photochem. Photobiol. B* **1995**, *28*, 229-234.

- c) Deflandre, G. Lang, *Int. J. Cosmet. Sci.* **1988**, *10*, 53-62.
- [44] A. Schrader, *Seife, Öle, Fette, Wachse* **1997**, *123*, 503-508.
- [45] M. M. Rieger, *Cosmet. Toil.* **1996**, *111*, 71-77.
- [46] Z. Mahayni, Diplomarbeit, TU Darmstadt, **1996**.
- [47] A. Fourtanier, C. Cohen, A. Guéniche, R. Ley, D. Moyal, S. Seité in *Protection of the skin against ultraviolet radiations*, (Ed.: A. Rougier, H. Schaefer), J. Libbey Eurotext, Paris, **1998**, 149-157.
- [48] V. Scholz, H. Neunhoeffler, F. Pflücker, G. Witte, H.-J. Driller, *Seife, Öle, Fette, Wachse* **2001**, *127*, 3-11.
- [49] a) S. Gerstung, Dissertation, TU Darmstadt, **1992**.
b) U. Kern, Dissertation, TU Darmstadt, **1989**.
- [50] H.-H. Perkampus, *Z. Naturf. A* **1962**, *17*, 614-620.
- [51] S. F. Mason, *J. Chem. Soc.* **1962**, 493-498.
- [52] a) M. Carmack, A. P. Komin, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 13-22.
b) P. J. Lont, H. C. Plas, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1972**, *91*, 850-960.
c) O. Sugimoto, M. Mori, K. Tanji, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7477-7478.
- [53] a) D. G. Bekerman, M. I. Abasolo, B. M. Fernández, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 129-133.
b) A. H. Gowenlock, G. T. Newbold, F. S. Spring, *J. Chem. Soc.* **1945**, 622-625.
c) H. Ohle, W. Gross, *Chem. Ber.* **1935**, *68*, 2265-2268.
- [54] M. Loriga, M. Fiore, P. Sanna, G. Paglietti, *Il. Farmaco* **1995**, *50*, 289-301.
- [55] M. Loriga, S. Piras, P. Sanna, G. Paglietti, *Il. Farmaco* **1997**, *52*, 157-166.
- [56] S. D. Carter, G. W. H. Cheeseman, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 981-989.
- [57] E. Buncel, H. Wilson, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1977**, *14*, 133-136.
- [58] a) G. W. H. Cheeseman, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3236-3239.
b) G. W. H. Cheeseman, *J. Chem. Soc.* **1958**, 108-113.
- [59] a) G. M. Coppinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1372-1373.
b) A. R. Katritzky, W. Kuzmierkiewicz, J. V. Greenhill, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, *110*, 359-373.
- [60] K. Makino, H. Yoshioka, *Heterocycles* **1987**, *26*, 1215-1220.
- [61] R. M. Acheson, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4731-4735.
- [62] A. Schrader, M. Rohr, *Seife, Öle, Fette, Wachse* **1998**, *124*, 478-489.

- [63] a) M. Rubin, H. C. Marks, H. Whishinsky, A. Lanzilotti, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 623-625.
b) B. D. Hosangadi, R. M. Dave, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6375-6378.
- [64] H. B. Stevenson, H. N. Cripps, H. K. Williams, *Org. Synth.* **1973**, 5, 459.
- [65] a) B. H. Kim, P. B. Jacobs, R. L. Elliott, D. C. Cunan, *Tetrahedron* **1987**, 44, 3079-3092.
b) K. C. Nicolaou, S. W. Li, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 7, 421.
c) S. D. Mawson, R. T. Weavers, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11257-11270.
- [66] J. Drumheller, H. P. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6637-6638.
- [67] a) M. Miyashita, I. Shiina, S. Miyoshi, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 1516-1527.
b) T. Mukaiyama, I. Shiina, M. Miyashita, *Chem. Lett.* **1992**, 625-628.
- [68] F. Schmutzler, *J. Chem. Soc.* **1964**, 4550-4558.
- [69] a) I. Ostrogovich, *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 18-22.
b) R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, 48, 1760-1770.
- [70] K. Büchi, L. Hettrich, M. Perlia, *Arzneim. Forsch.* **1968**, 18, 790-804.
- [71] J. N. Murrell, *Elektronenspektren Organischer Moleküle*, Hochschultaschenbücher, 250/250a, BI Mannheim, **1967**.
- [72] G. E. Jeromin, W. Orth, B. Rapp, W. Weiß, *Chem. Ber.* **1987**, 120, 649-651.
- [73] P. Djudovic, W. Maier, G. Piekarski, U. Schornstein, F. Zymalkowski, *Pharmazie* **1976**, 31, 845-849.
- [74] A. I. Scott, *Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products*, Pergamon Press, Oxford, **1964**.
- [75] a) R. Witzinger, *Angew. Chem.* **1926**, 39, 564.
b) R. Witzinger, *Organische Farbstoffe*, **1933**, Berlin, Bonn.
c) P. Rys, H. Zollinger, *Leitfaden der Farbstoffchemie*, Chem. Taschenbücher, 13, 2nd Edition, VCH, **1976**.
- [76] H.-H. Perkampus, *UV-VIS Atlas of Organic Compounds*, Wiley, VCH, Weinheim, **1992**.
- [77] R. Hochstrasser, C. Marzzacco, *J. Chem. Phys.* **1968**, 48, 4079-4087.
- [78] a) R. W. Glass, L. C. Robertson, J. A. Merritt, *J. Chem. Phys.* **1970**, 53, 3857-3864.

- b) S. G. Hadley, *J. Chem. Phys.* **1971**, 75, 2083-2086.
- c) A. Kaito, M. Hatano, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4037-4044.
- d) K. Suga, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 1695-1704.
- [79] a) A. H. Gowenlock, G. T. Newbold, F. S. Spring, *J. Chem. Soc.* **1948**, 516-519.
- b) G. Pawlowski, W. Fraß, D. Mohr, *Synthesis* **1987**, 638-640.
- c) L. Cazaux, M. Faher, C. Picard, P. Tisnés, *Can. J. Chem.* **1993**, 71, 2007-2015.
- d) C. L. Leese, H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.* **1955**, 303-308.
- [80] J. R. Platt, *J. Chem. Phys.* **1949**, 17, 484.
- [81] M. Klessinger, J. Michl, *Lichtabsorption und Photochemie Organischer Moleküle*, VCH, Weinheim, **1989**, S. 123-127.
- [82] [71], S. 203.
- [83] [71], S. 368.
- [84] R. Grinter, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 2496-2516.
- [85] A. Kaito, A. Tajiri, M. Hatano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1976, 49, 2209-2213.
- [86] H.-H. Jaffé, M. Orchin, *Theory and Application of Ultraviolet Spectroscopy*, Wiley, New York, **1962**.
- [87] G. M. Bennett, G. H. Willis, *J. Chem. Soc.* **1928**, 1960-1975.
- [88] S. Bodforss, *Liebigs. Ann. Chem.* **1957**, 609, 103-122.
- [89] a) A. R. Ahmad, L. K. Mehta, J. Parride, *Tetradedron* **1995**, 51, 12899-12910.
- b) M. Z. Al-Badr, G. M. El-Naggar, H. A. H. El-Sheriel, A. E. Abdel-Rahman, M. F. Aly, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 56, 326-330.
- c) U. J. Duffy, R. C. Haltiwanger, Y. Huang, A. Konianlian-Beck, J. I. Luengo, *Tetrahedon Lett.* **1998**, 39, 8017-8020.
- d) Y. A. Ibrahim, M. A. Badawy, S. El-Bahaie, *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 699-700.
- e) L. Cazaux, M. Faher, C. Picard, P. Tisnes, *Can. J. Chem.* **1993**, 71, 2007-2015.
- [90] a) H. Schlenk, *Chem. Ber.* **1948**, 81, 175-178.
- b) P. Karrer, C. Cochand, *Helv. Chim. Acta* **1945**, 29, 1181-1184.
- c) H. Reimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 3147-3149.
- d) G. Dujardin, S. Rossignol, S. Molat, *Tetrahedron* **1994**, 50, 9045-9049.

- e) A. Schummer, H. Yu, H. Simon, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9019-9034.
- [91] C. A. Obafemi, W. Pfeleiderer, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 1549-1556.
- [92] a) E. C. Taylor, A. McKillop, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1984-1990.
b) E. C. Taylor, E. S. Hand, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 770-776.
- [93] E. C. Taylor, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 8095-8102.
- [94] a) M. Schlosser, K.-F. Christmann, *Lieb. Ann. Chem.* **1967**, 708, 1-35.
b) M. Schlosser, K.-F. Christmann, A. Piskala, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 2814-2820.
- [95] a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518-5523.
b) R. F. Heck, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Ed.: B. H. Trost, I. Fleming, Pergamon, Oxford, New York, **1991**, 833.
- [96] a) C. Gürtler, S. L. Buchwald, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3107-3112.
b) S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7240-7241.
- [97] W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, M. Beller, H. Fischer, *J. Mol. Catal. A* **1995**, 103, 133-139.
- [98] a) M. Beller, A. Zapf, *Synlett* **1998**, 792-793.
b) M. Beller, T. H. Riermeier, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 7, 6535-6539.
c) M. Beller, T. H. Riermeier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 29-31.
- [99] a) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667-2670.
b) N. A. Powell, S. D. Rychnovsky, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7901-7904.
- [100] a) B. C. Platt, *Nature* **1946**, 439.
b) I. Baxter, D. W. Cameron, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2471-2478.
c) T. Higashino, H. Goi, E. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 238-252.
- [101] I. N. Zhmurova, I. M. Kosinskaya, A. M. Pinchuk, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1981**, 7, 1304-1307.
- [102] F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **1951**, 84, 860-865.
- [103] a) M. M. Hamed, R. H. Abu-Eitlah, A. A. Mohamed, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1992**, 88, 955-962.
b) H. H. Perkampus, T. Blum, J. V. Knop, *Spectrochim. Acta* **1972**, 28 A, 2163-2177.
c) N. N. Peachey, L. J. Eckhardt, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 685-691.
- [104] a) C. Compton, W. Bergmann, *J. Org. Chem.* **1947**, 12, 363-365.

- b) T. Itoh, B. E. Kohler, C. W. Spangler, *Spectrochim. Acta Part A* **1994**, *50*, 2261-2263.
- [105] a) B. Glassl, Dissertation, TU Darmstadt, **1997**.
b) B. Glassl, U. Sinks, H. Neunhoeffter, *Heterocycl. Commun.* **1996**, *2*, 513-520.
c) A. Turck, N. Plé, V. Tallon, G. Quéguiner, *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1491-1496.
- [106] a) A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner, *Heterocycles* **1994**, *37*, 2149-2172.
b) N. Plé, A. Turck, K. Couture, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3781-3786.
- [107] N. Plé, A. Turck, G. Quéguiner, B. Glassl, H. Neunhoeffter, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 583-585.
- [108] a) T. Hundsdorf, Dissertation, TU Darmstadt **2001**.
b) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- [109] J. Kloss, Dissertation, TU Darmstadt **1999**.
- [110] M. Schlosser in *Organometallics in Synthesis* (Hrsg.: M. Schlosser), Wiley, New York, **1994**, S. 1-166.
- [111] a) G. R. Newcome, D. C. Hager, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 599-601.
b) E. C. Ashby, A. B. Goel, R. N. DePriest, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2429-2431.
- [112] M. Urban, persönliche Mitteilung.
- [113] a) G. P. Gardini, F. Minisci, *J. Chem. Soc.* **1970**, 929-930.
b) N. Vinot, P. Maitte, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 1245-1248.
c) H. Yamanaka, S. Ohba, *Heterocycles* **1990**, *31*, 895-902.
d) A. Donetti, O. Boniardi, A. Ezhaya, *Synthesis* **1980**, 1009-1010.
e) C. U. Hermann, Y. P. Szchdeva, F. Wolfe, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 1061-1067.
- [114] a) A. Miyashita, Y. Suzuki, K.-I. Iwamoto, E. Oishi, T. Higashino, *Heterocycles* **1998**, *49*, 405-413.
b) A. Miyashita, Y. Suzuki, K.-I. Iwamoto, K. Ohta, T. Higashino, *Heterocycles* **1998**, *47*, 407-415.
- [115] B. L. Benac, E. M. Burgess, A. J. Arduengo, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 92-95.
- [116] a) L. A. Yanovskaya, G. V. Kryshnal, I. P. Yakovlev, V. F. Kucherow, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2053-2054.

- b) A. M. DeRoos, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, 87, 1359-1371.
- [117] S. Berger, S. Braun, H.-O. Kalinowski, *NMR spectroscopy of non-metallic elements*, Wiley, New York, **1997**.
- [118] M. Cussac, A. Boucherle, J.-L. Pierre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 7-8, 1426-1432.
- [119] a) S. Trovato, F. Zuccarello, G. Favini, A. Millefiori, *Spectrochim. Acta* **1976**, 32A, 351-356.
b) C. Párkanyi, V. Horák, J. Pecka, R. Zahradník, *Collect. Czech. Chem.* **1966**, 31, 835-851.
- [120] a) W. Pietrzycki, P. Tomasik, *J. Mol. Struct.* **1981**, 31, 141-154.
b) K. Tsubakiyama, K. Miyayawa, M. Yamamoto, K. Kaizaki, Y. Nishijima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 837-845.
- [121] a) E. J. Moriconi, T. E. Brady, R. E. Misner, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 479-483.
b) H. Dahn, J. Nussbaum, *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 1661-1669.
- [122] a) G. Sarodnick, G. Kempter, *Z. Chem.* **1982**, 22, 300-301.
b) F. Fontana, F. Minisci, M. C. N. Barbosa, E. Vismara, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2866-2869.
c) A. Dinsmore, J. H. Birks, D. Garner, J. A. Joule, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1997**, 801-806.
- [123] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **1995**, S. 806, zit. Lit..
- [124] a) G. Henseke, K.-J. Böhner, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1605- 1611.
b) K. Matoba, Y. Miyata, T. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 476- 481.
c) K. Matoba, T. Terada, M. Sugiura, *Heterocycles* **1987**, 26, 55- 58.
- [125] W. B. Black, R. E. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5134-5140.
- [126] a) C. H. Heathcode, L. A. Flippin, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1663-1669.
b) A. S. Kende, S. Johnson, P. Sanfilippo, J. C. Hodges, L. N. Jungheim, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3513-3521.
- [127] J. Muzart, *Synthesis* **1982**, 60-61.
- [128] L. J. Mazza, A. Guarna, *Synthesis* **1980**, 41-43.
- [129] G. Simchen, W. Kober, *Synthesis* **1976**, 259-262.

- [130] G. A. Olah, A. Husain, D. G. B. Gupta, G. F. Salem, S. C. Narong, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5212-5214.
- [131] T. Mukaiyama, K. Narasaka, *Org. Synth.* **1985**, *65*, 6-14.
- [132] a) L. A. Yanovskaya, B. Umirzakov, V. F. Kuchеров, I. P. Yakovlev, B. M. Zolotarev, O. S. Chizhov, L. G. Vorontsova, I. N. Fundyler, M. G. Grunfest, Y. V. Kolodyazhny, O. A. Osipov, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 4321-4329.
b) M. Remko, J. Ďurinda, M. Fišerová, J. Heger, *Z. Phys. Chem.* **1982**, *131*, 27-35.
c) K. Rurack, J. L. Bricks, G. Reck, R. Radeaglia, U. Resch-Genger, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 3087-3109.
- [133] a) H. H. Szmant, A. J. Basso, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4397-4399.
b) [71], S. 87-98.
- [134] O. W. Wheeler, P. H. Gore, M. Santiago, R. Baez, *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 2580-2583.
- [135] a) K. Tanaka, H. Takahashi, K. Takimoto, M. Sugita, K. Mitsuhashi, *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 771-777.
b) H. Tomada, S. Saito, U. Araki, S. Shiraishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 5, 1125-1136.
- [136] a) A. J. Goodman, S. P. Stanforth, B. Tarbit, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15067-15070.
b) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
c) K. Nakamura, H. Okubo, M. Yamaguchi, *Synlett* **1999**, 549-550.
d) A. Numata, Y. Kondo, T. Sakamoto, *Synthesis* **1999**, 306-311.
- [137] a) D. E. Ames, M. I. Brohi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 1384-1389.
b) R. Faust, C. Weber, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14655-14670.
- [138] a) A. Grodt, O. Uensal, M. Roos, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2837-2842.
b) G. W. Coates, A. R. Dunn, L. Henling, D. A. Dougherty, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 290-293.
- [139] A. Kasahara, T. Izumi, T. Katou, *Chem. Lett.* **1979**, 1373-1374.

- [140] J. Okubo, H. Shinozaki, T. Koitabashi, R. Yomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 329-335.
- [141] A. A. Geies, A. M. K. El-Dean, O. S. Moustafa, *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 1263-1272.
- [142] I. Fleming, J. Dunogues, R. Smithers, *Org. React.* **1989**, *37*, 57-68.
- [143] S. G. Wierschke, J. Chandrasekhar, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1496-1504.
- [144] A. C. Sircar, L. B. Pal, *J. Ind. Chem. Soc.* **1932**, *9*, 527-531.
- [145] E. Schipper, A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5672-5675.
- [146] H. Neunhoeffter, V. Scholz, F. Pflücker, M. Schwarz, UV-Filter, *Eur. Pat. EP 10111728.0*, **2001**.
- [147] G. Berset, H. Gonzenbach, R. Christ, R. Martin, A. Deflandre, R. E. Mascotto, J. D. R. Jolly, W. Lowell, R. Pelzer, T. Stiehm, *Int. J. Cosm. Sci.* **1996**, *18*, 167-177.
- [148] a) J. Armand, L. Boulares, C. Bellec, J. Pinson, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1619-1623.
b) J. Armand, L. Boulares, K. Chekir, C. Bellec, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 3237-3240.
- [149] S. Forestier, C. Mazilier, A. Richard, A. Rougier in *Protection of the skin against ultraviolet radiations*, (Ed.: A. Rougier, H. Schaefer), J. Libbey Eurotext, Paris, **1998**, 143-147.
- [150] a) H. Gonzenbach, T. J. Hill, T. G. Truscott, *J. Photochem. Photobiol. B* **1992**, *16*, 377-386.
b) I. Beck, A. Deflandre, G. Lang, *J. Photochem.* **1985**, *30*, 215-221.
- [151] N. A. Shaath, *Seife, Öle, Fette, Wachse* **1991**, *117*, 45-49.
- [152] T. Rudolph, Photochemistry and stabilisation of UV A sunscreens, UV A Protection Conference, Londison, **2001**.
- [153] a) H. Driller, M. Kirschbaum, H. Neunhoeffter, F. Pflücker, V. Scholz, Preparation containing quinoxaline derivatives, *PCT Int. Appl. WO 068047*, **2001**.
- [154] Gaussian 95, Rev. D.4; M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, J. R. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Peterson, J. A.

- Montgomery, K. Ragharachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. J. Ayala, W. Chen, M. W. Wang, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian Inc.; Pittsburgh, PA, **1995**.
- [155] S. Immel, persönliche Mitteilung.
- [156] a) H. J. Lindner, M. Kroecker, *J. Mol. Model.* **1996**, 2, 376-378.
b) R. Zahradník in *Nonbenzoid Aromatics*, (Ed.: J. P. Snyder), Vol. II, Academic Press, New York, **1971**, 1-80.
- [157] B. Pillai, P. Madhavan, V. Sanjeev, *Indian J. Chem. Sect. B.* **1989**, 28, 1026-1030.

A Anhang

A.1 UV-Absorptionen berechneter Chinoxaline

UV-Absorption	
9	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
377,91 (4.54)	375 (4.00)
304.72 (4.42)	304 (4.43)
289.42 (4.47)	297 (4.48)
266.11 (3.36)	
254.86 (3.87)	
245.17 (4.04)	
234.86 (4.01)	237 (4.02)

UV-Absorption	
12	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
378.36 (4.54)	374 (4.23)
328.13 (4.39)	
304.93 (4.48)	307 (4.59)
289.41 (4.31)	289 (4.39)
266.29 (3.36)	266 (3.88)
254.31 (3.87)	
245.06 (4.08)	
234.78 (3.99)	

UV-Absorption
14

λ_{theo} [nm]	λ_{exp} [nm]
(lg ϵ_{theo})	(lg ϵ_{exp})
381.54 (4.62)	375 (4.21)
332.81 (4.36)	330 (3.96)
304.18 (4.44)	314 (4.45)
292.28 (4.26)	290 (4.16)
266.31 (3.46)	
255.10 (3.84)	
247.29 (4.04)	
237.98 (4.06)	

UV-Absorption
20

λ_{theo} [nm]	λ_{exp} [nm]
(lg ϵ_{theo})	(lg ϵ_{exp})
416.63 (4.60)	395 (4.14)
353.74 (3.66)	353 (3.55)
312.98 (3.96)	312 (3.94)
286.23 (4.08)	
280.81 (3.06)	278 (4.39)
274.58 (4.34)	
267.91 (3.71)	
258.08 (4.47)	
254.07 (3.66)	
244.09 (3.46)	
241.83 (3.24)	
231.59 (3.87)	

UV-Absorption	
21	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
380.34 (4.54)	382 (4.29)
330.04 (4.13)	330 (3.69)
329.89 (4.21)	
290.28 (4.22)	278 (4.37)
269.38 (3.24)	269 (4.26)
260.13 (4.16)	
248.59 (4.22)	
246.11 (3.36)	
231.69 (4.06)	

UV-Absorption	
22	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
369.93 (4.22)	353 (3.78)
321.57 (4.28)	
318.01 (-)	
285.28 (4.04)	
264.85 (3.66)	258 (4.23)
255.05 (3.66)	
253.12 (4.46)	
243.29 (4.04)	
232.40 (-)	

UV-Absorption	
23	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
397.93 (4.59)	388 (4.17)
355.84 (2.76)	355 (3.71)
322.97 (4.01)	320 (3.82)
294.38 (3.76)	295 (4.19)
277.06 (4.63)	
268.59 (4.01)	269 (4.41)
262.16 (3.36)	
249.41 (3.36)	
237.81 (3.76)	
234.51 (3.36)	

UV-Absorption	
24	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
378.71 (4.41)	386 (3.56)
326.14 (4.40)	325 (3.08)
320.78 (3.06)	
285.62 (4.39)	
271.27 (3.46)	276 (4.33)
250.78 (3.36)	
242.67 (4.16)	
235.92 (3.99)	

UV-Absorption	
29	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
370.39 (4.47)	373 (3.99)
355.86 (3.46)	355 (3.69)
325.17 (4.22)	325 (4.08)
290.05 (4.10)	287 (4.43)
268.40 (4.40)	
261.45 (4.01)	
253.44 (4.06)	
245.09 (3.66)	
235.39 (4.10)	
234.85 (3.36)	

UV-Absorption	
54	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
369.58 (4.51)	377 (4.04)
332.41 (4.43)	332 (3.91)
297.44 (3.06)	304 (4.19)
287.51 (4.36)	287 (4.03)
270.93 (-)	270 (4.11)
263.86 (3.80)	
254.11 (3.84)	
244.91 (4.62)	
238.99 (3.87)	
237.64 (3.71)	

UV-Absorption	
55	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
370.38 (4.50)	382 (4.12)
333.14 (4.44)	333 (3.80)
297.6 (3.06)	305 (4.51)
287.65 (4.36)	287 (4.37)
271.94 (-)	270 (4.07)
265.17 (3.84)	
253.83 (3.80)	
245.64 (4.68)	
238.55 (3.76)	
237.23 (3.54)	
236.26 (4.31)	

UV-Absorption	
59	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
404.54 (4.60)	413 (3.70)
359.03 (3.24)	360 (3.52)
322.28 (4.04)	329 (4.61)
288.72 (3.76)	288 (4.10)
273.50 (4.12)	
264.63 (4.45)	
257.65 (3.66)	
248.55 (3.36)	
240.65 (2.76)	

UV-Absorption	
70	
λ_{theo} [nm]	λ_{exp} [nm]
(lg ϵ_{theo})	(lg ϵ_{exp})
354.75 (4.60)	375 (4.01)
328.21 (4.10)	315 (4.11)
288.34 (4.34)	-
284.54 (4.61)	284 (4.05)
274.61 (3.24)	
264.36 (3.24)	
248.68 (3.06)	
238.49 (3.87)	
235.66 (3.36)	

UV-Absorption	
114	
λ_{theo} [nm]	λ_{exp} [nm]
(lg ϵ_{theo})	(lg ϵ_{exp})
343.09 (4.21)	343 (4.37)
312.61 (3.84)	312 (4.20)
290.68 (3.76)	290 (4.14)
285.82 (4.19)	
266.21 (4.10)	265 (4.32)
245.36 (4.54)	
239.02 (3.54)	
234.36 (3.06)	

UV-Absorption	
116	
λ_{theo} [nm]	λ_{exp} [nm]
(lg ϵ_{theo})	(lg ϵ_{exp})
365.40 (4.81)	365 (4.49)
321.49 (4.47)	320 (4.23)
288.64 (-)	299 (4.28)
278.47 (3.60)	278 (4.15)
263.58 (4.08)	
257.56 (4.40)	
248.68 (3.06)	
244.57 (3.93)	
231.15 (3.84)	

UV-Absorption	
145	
λ_{theo} [nm]	λ_{exp} [nm]
(lg ϵ_{theo})	(lg ϵ_{exp})
368.62 (4.35)	363 (4.24)
357.05 (4.17)	
291.99 (3.06)	290 (3.64)
278.79 (2.76)	
269.57 (4.89)	270 (4.33)
249.23 (3.71)	
237.76 (4.40)	
234.79 (4.19)	

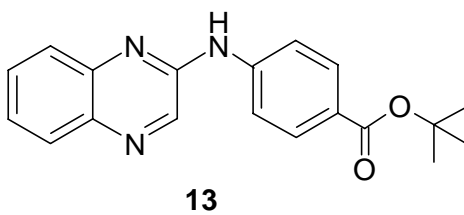
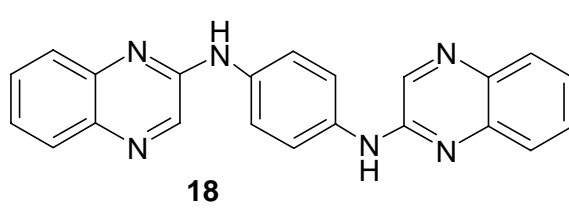
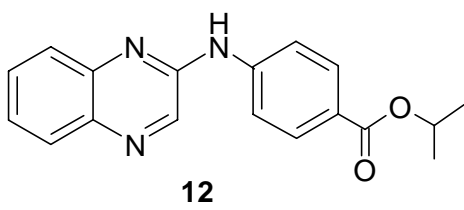
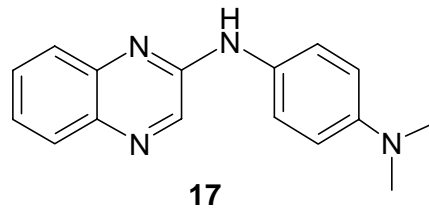
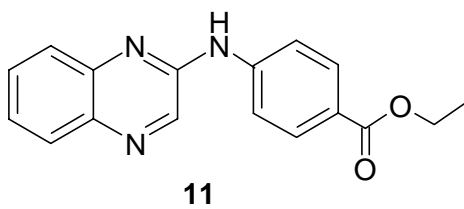
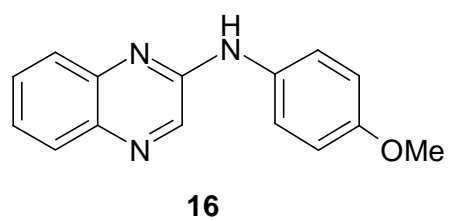
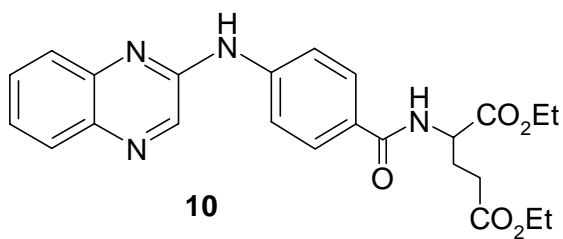
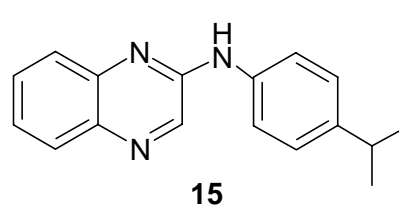
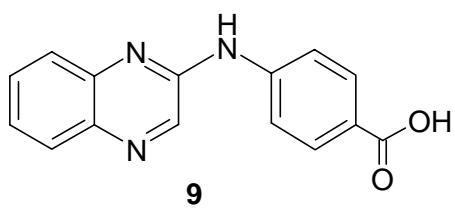
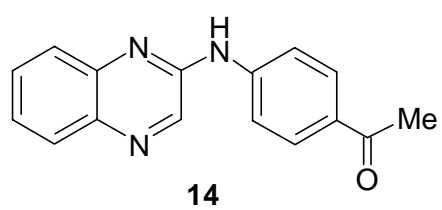
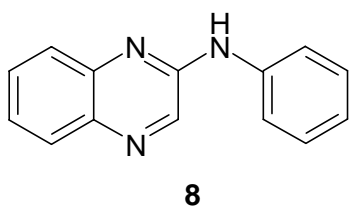
UV-Absorption	
150	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
369.64 (4.22)	
332.97 (3.93)	327 (4.08)
273.27 (-)	273 (3.53)
255.26 (4.70)	255 (3.99)
235.05 (4.77)	
230.98 (4.14)	

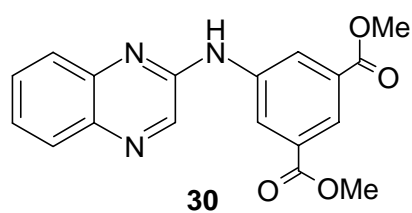
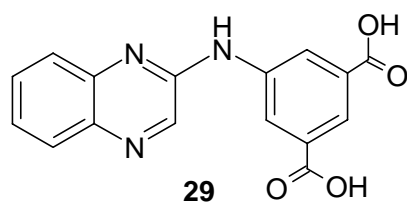
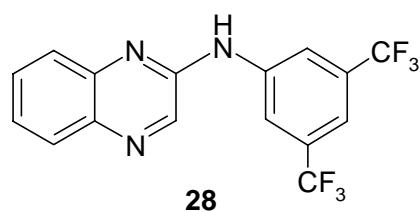
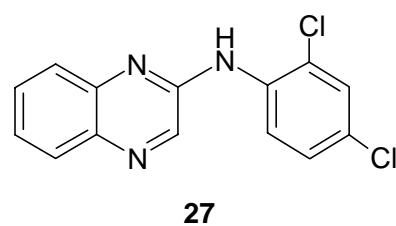
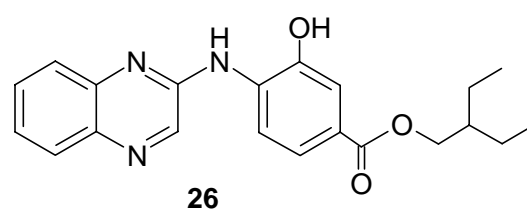
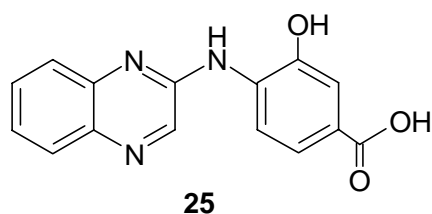
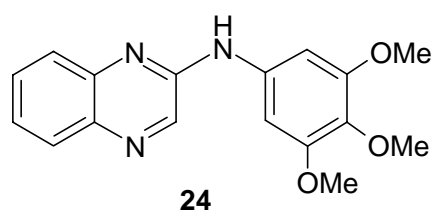
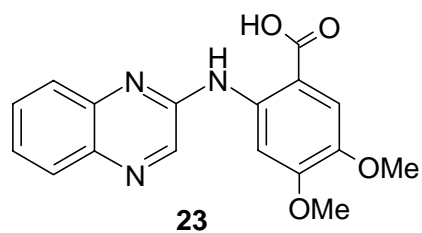
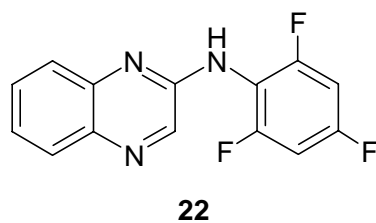
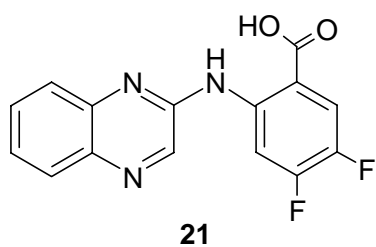
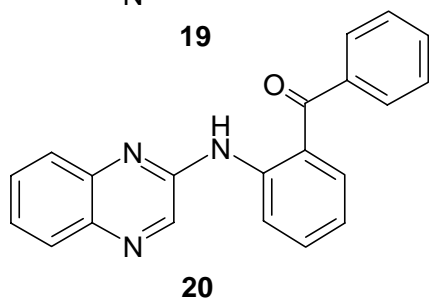
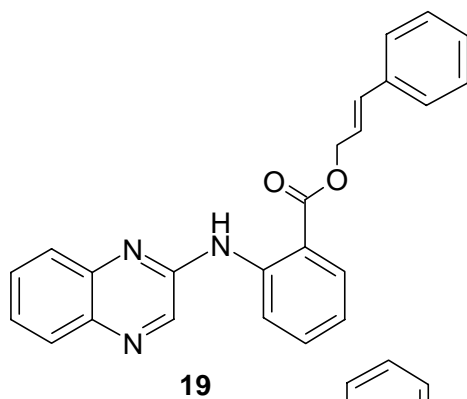
UV-Absorption	
153	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
380.68 (4.38)	358 (3.86)
331.66 (3.66)	342 (4.06)
268.04 (4.78)	268 (3.65)
266.62 (3.60)	
234.71 (4.31)	
234.38 (4.54)	

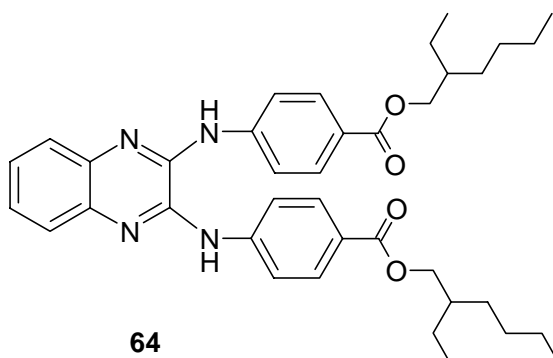
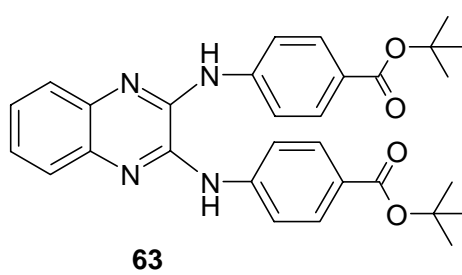
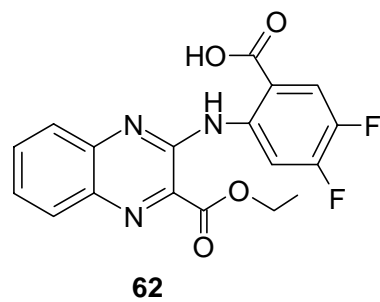
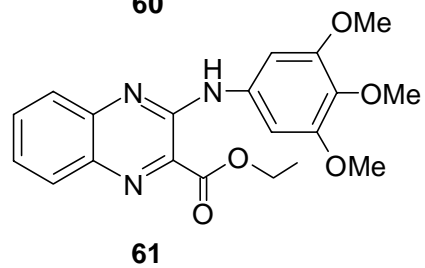
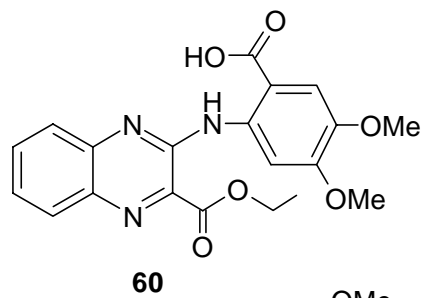
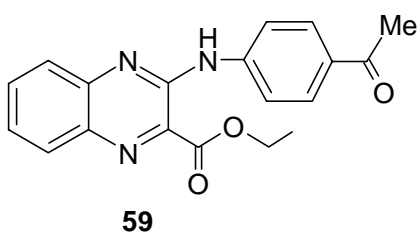
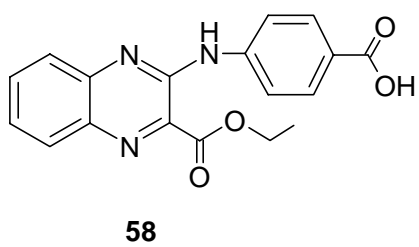
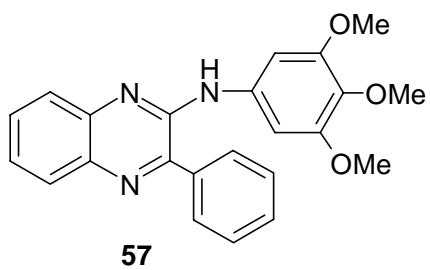
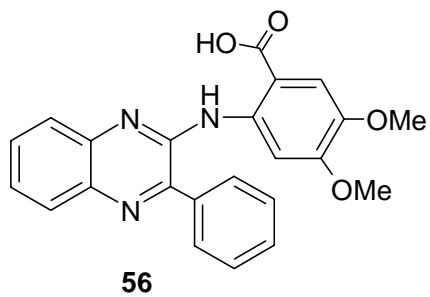
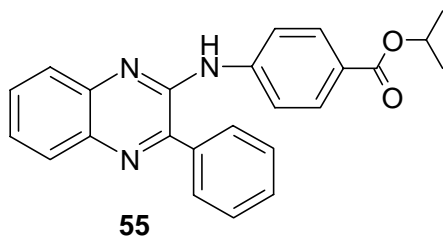
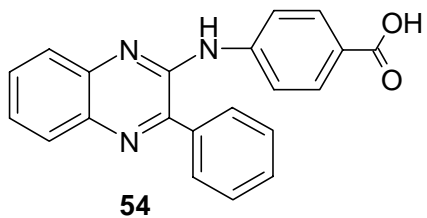
UV-Absorption	
154	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
376.98 (4.57)	368 (4.36)
337.51 (3.99)	354 (4.37)
282.54 (4.01)	
279.78 (4.17)	
270.03 (4.51)	260 (4.35)
242.14 (3.06)	
240.43 (4.10)	
233.54 (3.24)	
232.39 (4.50)	

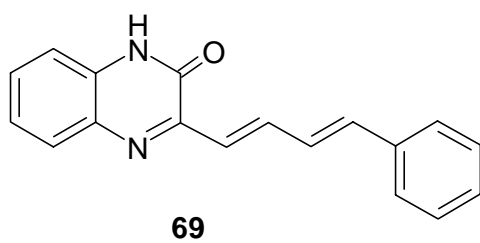
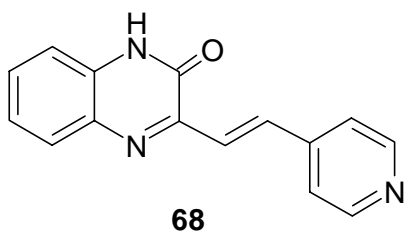
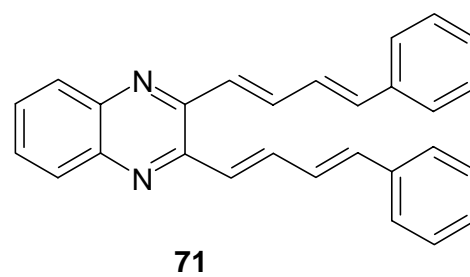
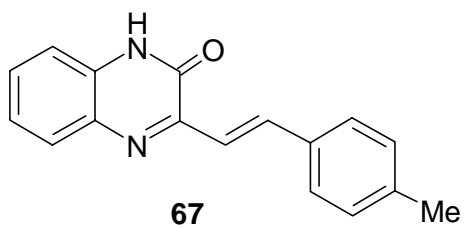
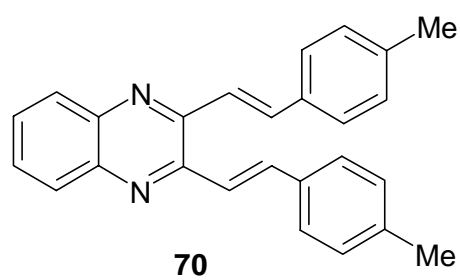
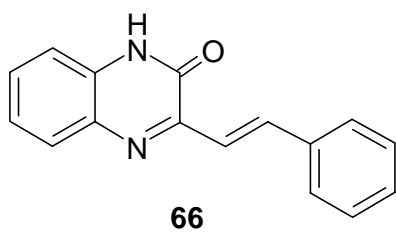
UV-Absorption	
155	
λ_{theo} [nm] (lg ϵ_{theo})	λ_{exp} [nm] (lg ϵ_{exp})
376.14 (4.56)	372 (4.39)
336.72 (3.99)	356 (4.38)
281.98 (4.01)	280 (3.94)
279.68 (4.10)	
268.81 (4.57)	268 (4.15)
241.06 (3.66)	
239.72 (2.76)	
233.75 (3.71)	
232.28 (4.59)	

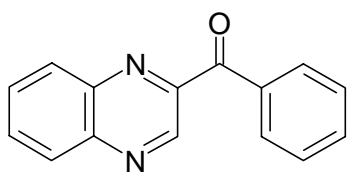
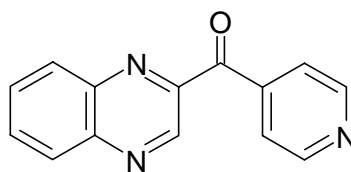
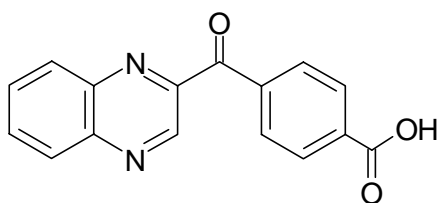
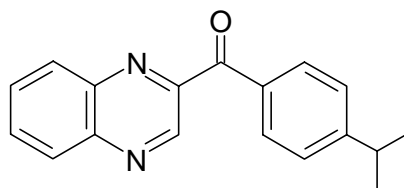
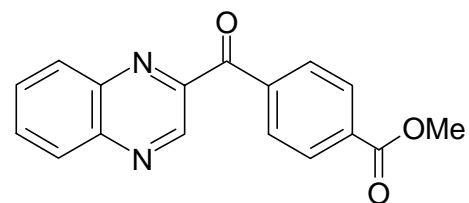
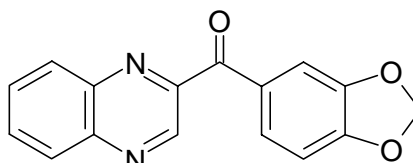
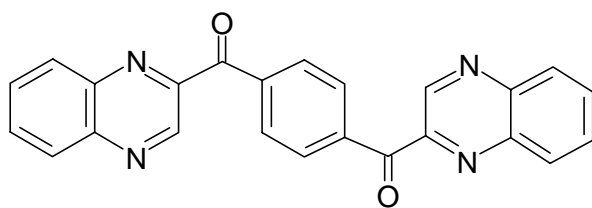
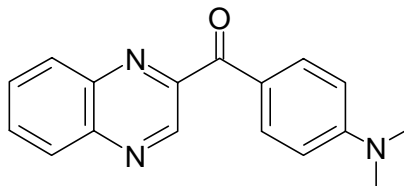
A.2 Strukturformeln synthetisierter Chinoxaline

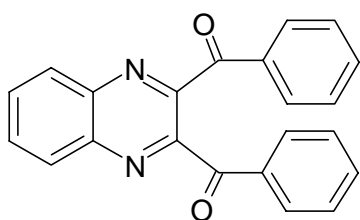
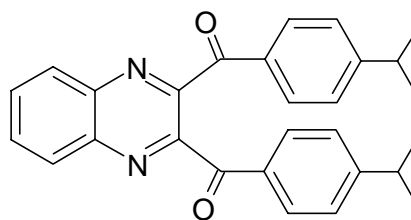
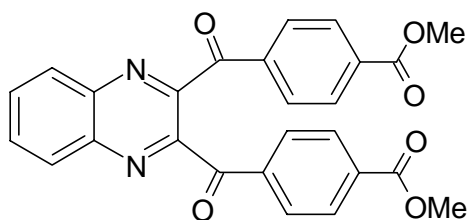
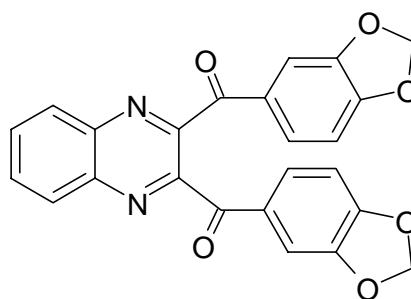
Anilinochinoline 8-18:

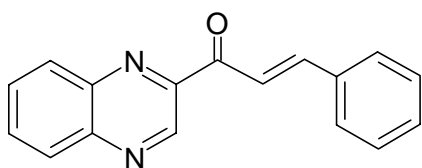
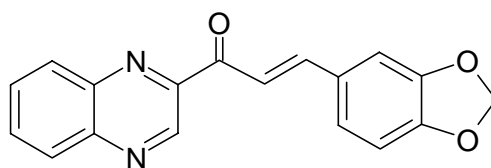
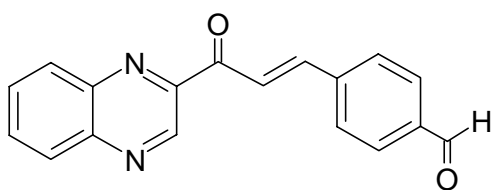
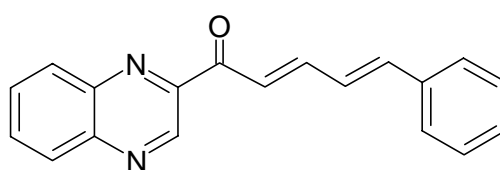
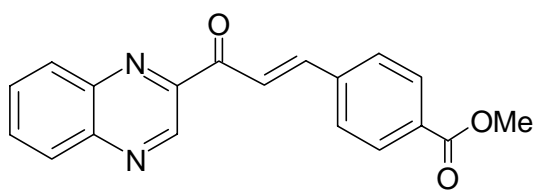
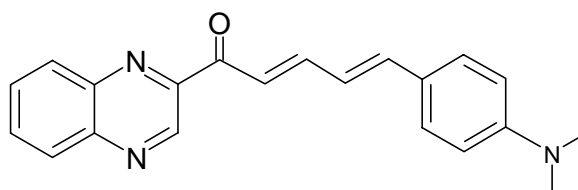
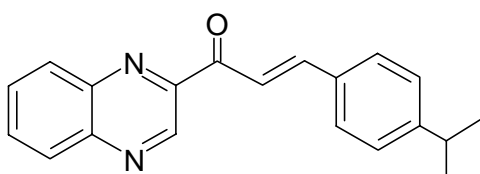
Anilinochinoline 19-30:

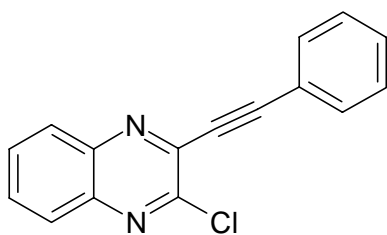
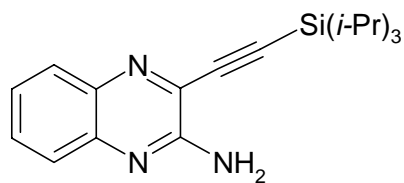
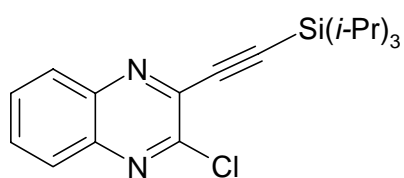
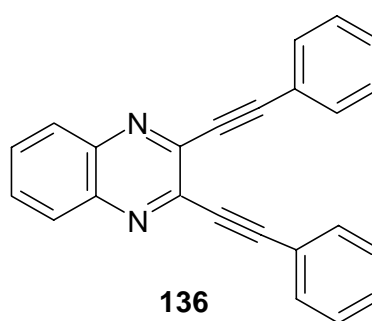
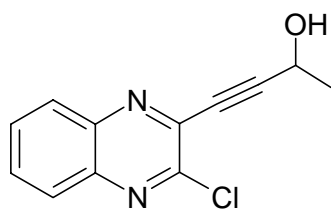
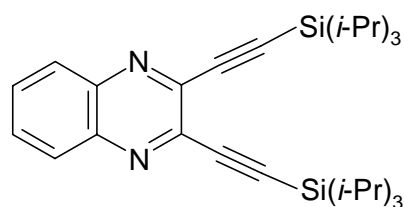
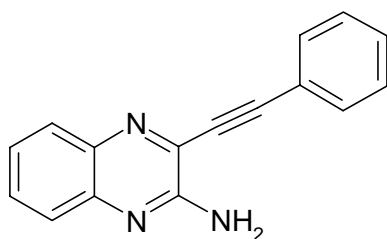
Anilinochinoxaline 54-64:

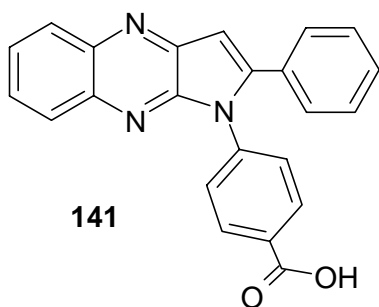
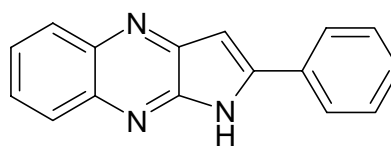
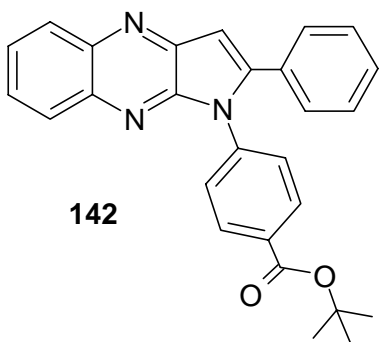
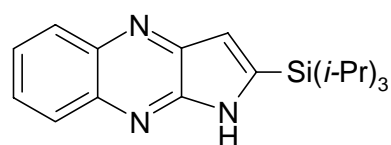
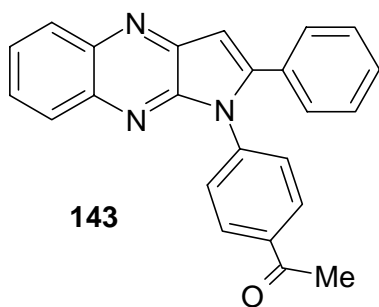
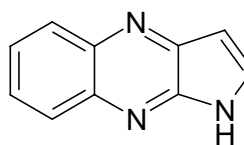
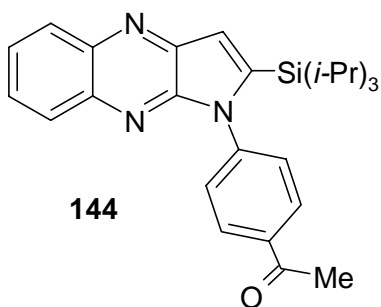
Ungesättigte Chinoxaline 66-71:

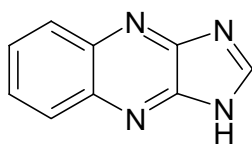
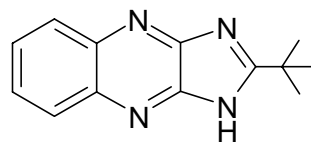
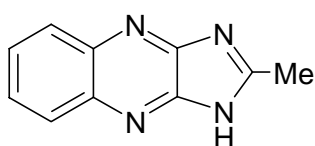
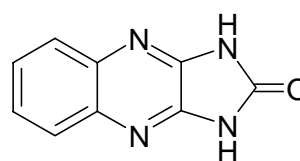
Chinoxalinylnketone 95-102:**95****99****96****100****97****101****98****102**

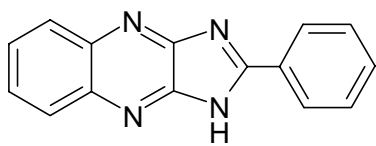
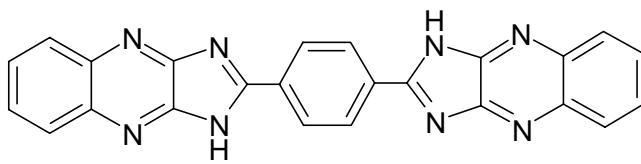
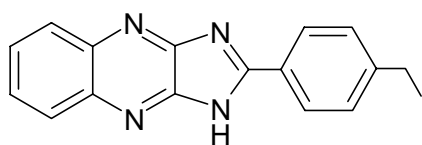
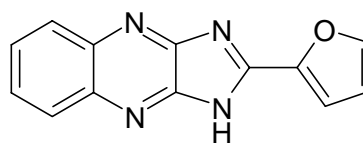
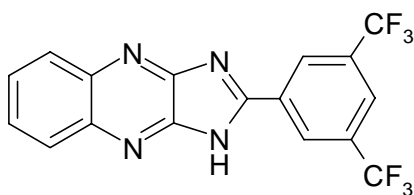
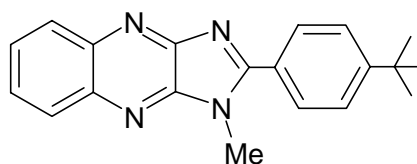
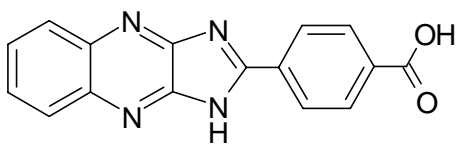
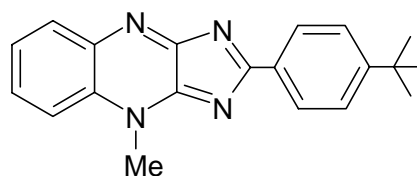
Dibenzoylchinoxaline 103-106:**103****105****104****106**

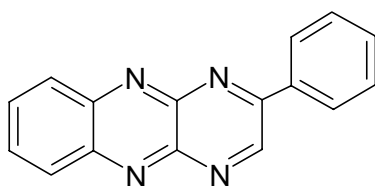
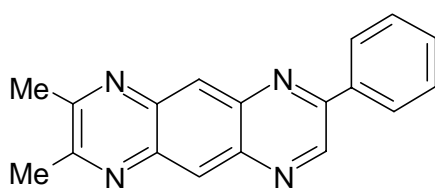
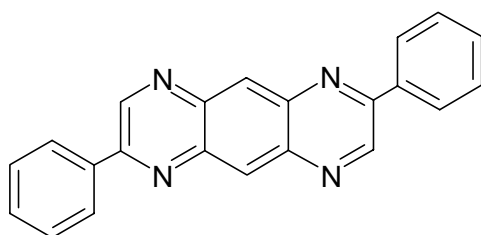
α,β -ungesättigte Carbonylchinoxaline 111-117:**111****115****112****116****113****117****114**

Alkynylchinoxaline 131-137:**131****135****132****136****133****137****134**

Pyrrolo[2,3-*b*]chinoxaline 141-147:**141****145****142****146****143****147****144**

Imidazo[4,5-*b*]quinoxaline 150-153:**150****152****151****153**

2-Aryl-1H-imidazo[4,5-b]quinoxaline 154-159:**154****158****155****159****156****165****157****166**

Pyrazinochinoxaline 167, 169, 170:**167****169****170**

Volker Scholz
Altenhasslauer Str- 2
63589 Linsengericht

Darmstadt, 24.05.2002

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Volker Scholz

Darmstadt, 24.05.2002

Altenhasslauer Str. 2

63589 Linsengericht

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

Persönliche Daten

Volker Scholz

geboren am 21.03.1969 in Gelnhausen

Bildungsweg

1975-1979	Grundschule, Linsengericht
1979-1985	Kreisrealschule, Gelnhausen
1985-1988	Ausbildung zum Chemielaboranten, Degussa AG, Hanau-Wolfgang
1988-1989	Fachhochschulreife, Ludwig-Geissler-Schule, Hanau
1989-1990	Grundwehrdienst
1990-1991	Chemiestudium, Fachhochschule Darmstadt Schwerpunkt Chemische Technologie
1991-1994	Studium der Chemie (Vordiplom), Universität Gesamthochschule Siegen
1994-1998	Studium zum Dipl.-Ing., Technische Universität Darmstadt Diplomarbeit: „Darstellung von Azo-1,2,4-triazinen“, Arbeitsgruppe Prof. Dr. H. Neunhoeffer
seit 1998	Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. H. Neunhoeffer; Technische Universität Darmstadt
seit 1999	Wissenschaftlicher Mitarbeiter in den Org.-Chemischen Praktika für Lehramtsstudenten